جامعـــــة دمشـــــــق
كلـية الطـــــب البشري
قسم الجراحة البولية

العلاج الهرموني لسرطان البروستات

2010

ملخص البحث:

1-الدراسة النظرية:

- اساسيات في سرطان البروستات.
- اساس العلاج الهرموني لسرطان البروستات.
  - فيزيولوجيا
  - سريريا
  - الاستجابة _ الترقي _ البقيا.

- استراتيجيات العلاج الهرموني لسرطان اليروستات.

A. لمحة تاريخية عن العلاج الهرموني.
B. تصنيف سرطان البروستات من حيث العلاج.
C. طرق العلاج الهرموني.
D. الخطط العلاجية.

- المعالجة الهرمونية الاولية واشكالها.
- المعالجة الهرمونية الثانوية.
- المعالجة الغير هرمونية.

- Follow up: المتابعة بعد العلاج الهرموني.

2-الدراسة العملية:

- الهدف من الدراسة.
- الطرق والمواد.
- المراحل التي تضمنتها الدراسة.
- المناقشة.
- التوصيات.

مقدمة:

يعتبر سرطان البروستات من أشيع السرطانات عند الرجال، فهو السرطان الاكثر تشخيصا وهو السبب الثاني للوفيات السرطانية عند الرجال، وعلى الرغم من معدل انتشاره فإن طبيعة المرض ما تزال نسبياً غامضة والعديد من الدراسات حول ترقي وتطور المرض غير مفهومة حتى الآن.

لكن نظراً لأهمية هذا السرطان فقد سعى الباحثون منذ عشرات السنين للبحث عن العلاج الأمثل لكل مرحلة من مراحل السرطان والذي لازال الموضوع الأكثر جدلاً.

وبما أن الوفيات الناجمة عن سرطان البروستات دائماً ثابتة نتيجة الفشل في السيطرة على السرطان الانتقالي والمتقدم فإن القسم الأعظم من الأبحاث يركز على الجهود المبذولة لتحسين السيطرة على هذه المرحلة من السرطان.

الدراسة النظرية

أساسيات في سرطان البروستات:

1 - الوبائيات Epidemiology:

ـ يزداد حدوث سرطان البروستات بسرعة كبيرة مع التقدم في العمر حيث لوحظ أن اكثر من 70% من سرطان البروستات يشخص عند الرجال فوق ال 65 سنة.

ان خطر وجود سرطان بروستات خفي عند رجل بعمر 50 سنة هو 40% بينما خطر وجود سرطان واضح سريريا هو 9.5% وخطر الوفاة من سرطان البروستات هو 2.9%.

وهناك تشابه بين سرطان البروستات عند الرجال وسرطان الثدي عند النساء حيث تزداد الإصابة في كليهما مع تقدم العمر وكلا المرضين يعتمد على الهرمون. "1"

ـ تم تحديد العديد من عوامل الخطورة لسرطان البروستات وهي مذكورة في الجدول التالي:

جدول1: عوامل الخطورة الممكنة للاصابة بسرطان البروستات	
• قصة سوابق الاصابة بالامراض الانتانية الزهرية	• العمر
• الفعالية الفيزيائية	• العرق
• الفعالية الجنسية	• الوراثة
• التدخين	• الحمية الغنية بالدهون الحيوانية , قليلة الالياف
• قطع الاسهر	• البيئة الصناعية(الكادميوم)

✓ العمر: احتمال حدوث سرطان بروستات عند الرجال تحت سن 40 هو 10000/1

وعند الرجال بعمر 40–59 هو 103/1

وعند الرجال بعمر 60–79 هو 8/1.

- ✓ العرق: يحمل العرق الاسود خطرا أعلى للاصابة بسرطان البروستات اكبر من البيض كما ان نسبة الوفيات من هذا السرطان أعلى عند السود منه عند البيض.
- ✓ القصة العائلية والوراثة: تزيد القصة العائلية الايجابية لسرطان البروستات من الخطر النسبي للاصابة بالسرطان. كما يؤثر عمر المريض من هذه العائلة عند بداية اصابته بالسرطان على الخطر النسبي للمريض, فاذا كانت بداية الاصابة بعمر70 سنة فان خطورة اصابة الاقارب تزداد 4 اضعاف واذا كانت بداية الاصابة بعمر 60 سنة فان الخطورة النسبية تزداد الى 5 اضعاف, وتزداد الى 7 اضعاف اذا كانت بداية الاصابة بعمر 50 سنة.
- ✓ الحمية الغنية بالدهون الحيوانية, قليلة الالياف: بينت الدراسات ان هكذا نمط من الحميات الغني بالمواد المؤكسدة لها دور في كثير من السرطانات الغدية (البروستات- الكولون...) وذلك نتيجة التبدلات التي تحصل على مستوى الخلية من ناحية الموت الخلوي المبرمج (نسبة الخلايا المتجددة وتوازنها مع الخلايا الميتة)
- ✓ ان دور المهنة والتعرض للمواد المسرطنة كالتعرض للكادميوم الموجود في دخان السجائر والبطاريات القلوية وصناعات اللحام المعدنية يزيد من الخطورة النسبية لحدوث سرطان البروستات. ويعتقد انه كلما زادت مدة التدخين وعدد السجائر زادت الخطورة. من العوامل النوعية المسرطنة الاخرى : البنزيدين- النافيتيل امين بيتا والمدة ما بين التعرض وحدوث السرطان قد تكون طويلة.
- ✓ الامراض الزهرية والانتانية: ان الرض المزمن الذي تسببه الحالات الالتهابية والانتانية على مستوى الخلية البروستاتية يعمل على مضاعفة خطورة التحول الخلوي وحدوث عسرة التصنع. كما بينت الدراسات ان التنشؤ داخل الظهارة البروستاتية (PIN) يحدث على ارضية التهابية انتانية مزمنة في كثير من الاحيان.

- ✓ لقد افترض ان وجود سوابق قطع أسهرين عند المريض يزيد خطورة حدوث سرطان البروستات ولكن هذه المعلومات لا تزال موضع خلاف وجدل.
- ✓ الفعالية الفيزيائية: غالبا ما تترافق الفعالية الفيزيائية الضعيفة مع البدانة و الحمية الغنية بالدهون الحيوانية, قليلة الالياف لذلك فهي تعد من العوامل المؤهبة لحدوث السرطان. حيث اشارت بعض الدراسات على ان فوعة سرطان البروستات عند مريض بدين تكون مضاعفة وان الاستجابة على العلاج تكون ضعيفة.
- ✓ الفعالية الجنسية: نظريا فان الرجال الذين يعيشون بدون شريك جنسي لفترة طويلة يحملون خطورة نسبية للاصابة بالسرطان وهذا ما يتشابه مع سرطان الرحم والثدي عند السيدات العقيمات ويبدو ان السبب هو في التوازن الهرموني ولكن ذلك يبقى موضع جدل كبير.

2 - السببيات Etiology :

ان المورثة المسؤولة عن السرطان العلئلي تتوضع على الصبغي 1. وقد تم تحديد مناطق عديدة من الكتلة المورثية البشرية يمكن ان تكمن فيها المورثات الكابحة للورم والتي قد تساهم في حدوث سرطان البروستات . هذه المناطق هي على الاغلب الصبغيات 8p, 10q, 13q, 16q, 17p, 18q.

بدأت الاستقصاءات حديثاً تبحث في المورثات الورمية والمورثات الكابحة للأورام التي تسبب سرطان البروستات، والنمو في سرطان البروستات يعتمد على نسبة الخلايا المتجددة وتوازنها مع الخلايا الميتة، كما وجد أن 45% من حالات السرطان عند صغار العمر (الشباب) ترتبط بجينات خاصة تورث حسب الطريقة الماندلية وبصفة سائدة.

وأظهرت الدراسات أن الطفرات المورثية لها دور كبير في تطور السرطان، فطفرات المستقبلات الأندروجينية تكون مميزة للورم البدئي، حيث وجد أن 50% من الخلايا الورمية الغير معتمدة على الأندروجين والانتقالية إلى العظ ام هي عند مرضى يحملون طفرات في المستقبلات الاندروجينية.

3 – التشريح المرضي Pathology:

_ تشكل الادينوكارسينوما اكثر من 95% من سرطان البروستات. وال 5% الباقية : 90% سرطان خلية انتقالية والبقية هي كارسينومات صماوية عصبية (سرطان الخلية الصغيرة, وهو مشابه لبعض سرطانات الرئة) أو ساركومات.

_ التنشؤ داخل الظهارة البروستاتية Prostatic Intraepithelial Neoplasisa (PIN): هو مرحلة ما قبل السرطان الغازي والمظهر المميز الحاسم لسرطان البروستات الغازي هو غياب البناء الهندسي الغدي لطبقة الخلايا القاعدية. ان ال (PIN) له نفس الخصائص الخلوية لسرطان البروستات ولكن الطبقة القاعدية تكون موجودة.

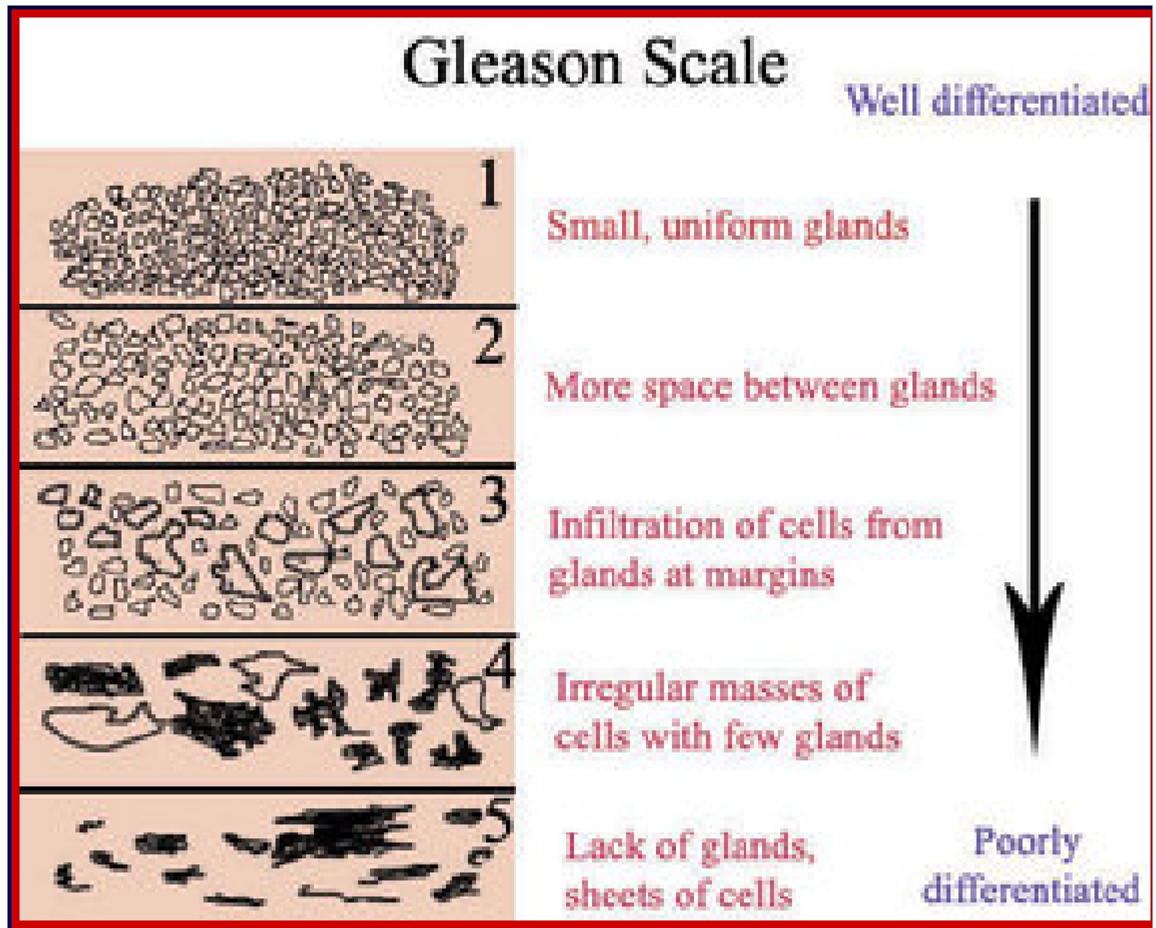
يصنف عادة ال (PIN) لمجموعتين: عالي الدرجة ومنخفض الدرجة والاهمية السريرية لهذا الاختلاف هو ترافق ال (PIN) عالي الدرجة عادة مع سرطان بروستات غاز في حوالي 80% من الحالات في حين يترافق ال (PIN) منخفض الدرجة مع سرطان بروستات غاز في حوالي 20% من الحالات فقط.

ينشأ 60–70% من سرطان البروستات في المنطقة المحيطية و10–20% في المنطقة الانتقالية و5–10% في المنطقة المركزية.

4– الدرجة والمرحلة Grading and Staging:

يعتبر نظام غليسون (Gleason) لتحديد درجة الورم هو النظام الاكثر استخداما. لتحديد درجة الورم حيث يعين المشرح المرضي الدرجة الاكثر مشاهدة كرقم أول والدرجة المشاهدة الاقل من السابقة كرقم ثان. مثال : اذا كانت الدرجة الرابعة هي الاكثر مشاهدة في الخزعة تلوها الدرجة الثانية فان الورم ذو معد ل درجات غليسون (4+2) واذا كان العكس فالورم (2+4). تتراوح الدرجات من (1-5). اذا كانت العينة كاملة تحوي على نمط واحد فقط فان كل من الدرجتين الاولى والثانية تكونان متساويتين . بما ان معدل درجات غليسون من (1-5) فان مجموع نقاط غليسون تتراوح بين (2-10). الاورام جيدة

التمايز يكون مجموع نقاط غليسون (2-4) والاورام متوسطة التمايز (5-6) والاورام سيئة التمايز (8-10). بالنسبة لمجموع نقاط غليسون اذا كانت 7 تصنف اورامها احيانا مع الاورام متوسطة التمايز واحيانا اخرى مع الاورا م سيئة التمايز . الدرجة الاولى في حساب غليسون هي الاكثر أهمية في معرفة انذار المريض . فالمرضى الذين لديهم مجموع نقاط غليسون (7) والدرجة الاولى هي (4) أي (4+3) يكون لديهم انذارا أسوأ من اولئك الذين لديهم الدرجة الاولى (3) أي (3+4).



ان نظام (TNM) لتحديد مرحلة سرطان البروستات يعتمد على نتا ئج المس الشرجي(DRE) والايكو عبر المستقيم (TRUS) بدون نتائج الخزعة.

جدول 1 نظام تحديد المرحلة ال TNM لسرطان البروستات:

T– الورم البدئي:

Tx لا يمكن تقييم الورم.

T0 لا يوجد دليل على ورم بدئي.

Tis سرطانة موضعة. (PIN)

T1a الورم $\leq$ 5% من النسيج المستأصل لاصابة سليمة. المس الشرجي طبيعي.

T1b الورم > 5% من النسيج المستأصل لاصابة سليمة. المس الشرجي طبيعي.

T1c الورم مكتشف بارتفاع ال PSA لوحده. ال (DRE) و (TRUS) طبيعيان.

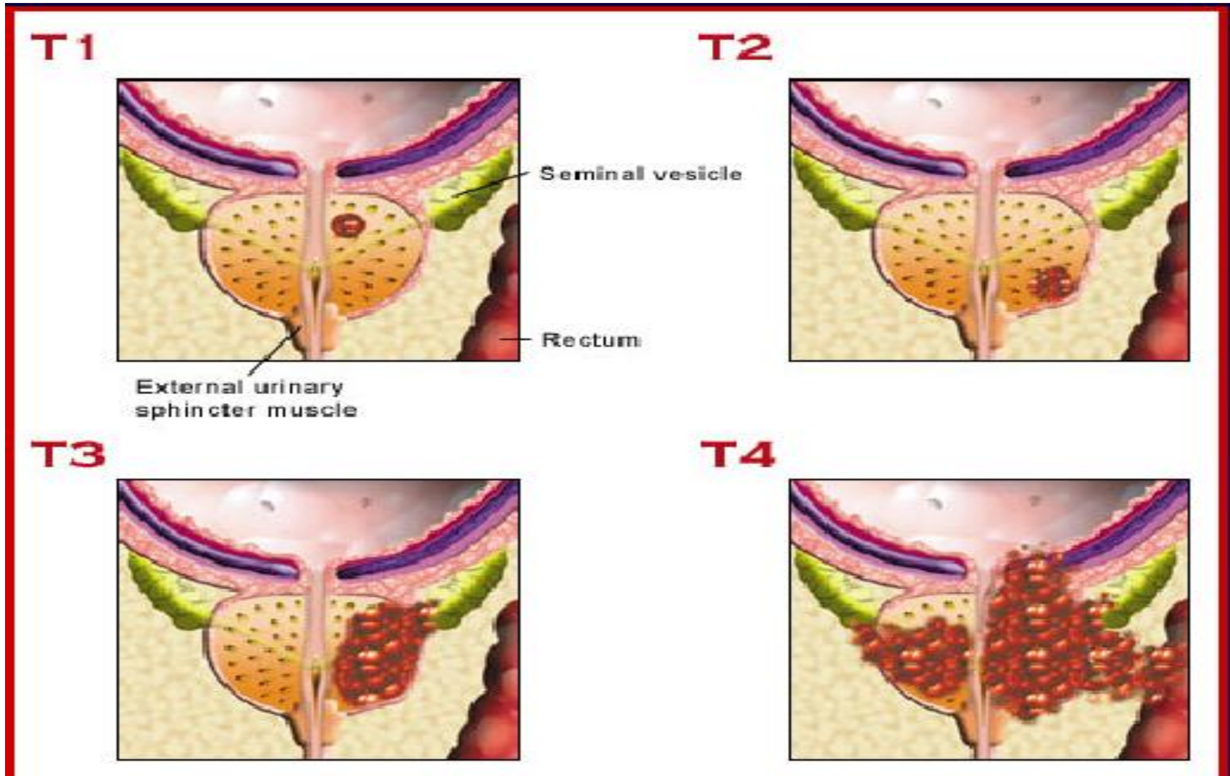
T2a الورم مجسوس بالمس الشرجي أو مشاهد بال (TRUS) بجهة واحدة فقط , محصور بالبروستات.

T2b الورم مجسوس بالمس الشرجي أو مشاهد بال (TRUS) بالجهتين , محصور بالبروستات.

T3a الورم ممتد خارج المحفظة بجهة أو بالجهتين.

T3b اصابة الحويصل المنوي.

T4 امتداد الورم مباشرة ضمن عنق المثانة أو المعصرة أو المستقيم أو العضلات الرافعة للشرج أو ضمن الجدران الجانبية للحوض.



N- العقد الناحية اللمفية (السادة – الحرقفية الباطنة والظاهرة – امام العجز):

Nx لا يمكن تقييم العقد.

N0 لا يوجد انتقالات عقدية لمفاوية ناحية.

N1 انتقالات الى عقد ناحية واحدة أو اكثر.

M- الانتقالات البعيدة:

Mx لا يمكن تقييم الانتقالات البعيدة.

M0 لا يوجد انتقالات بعيدة.

M1a انتقالات الى عقد لمفاوية غير ناحية.

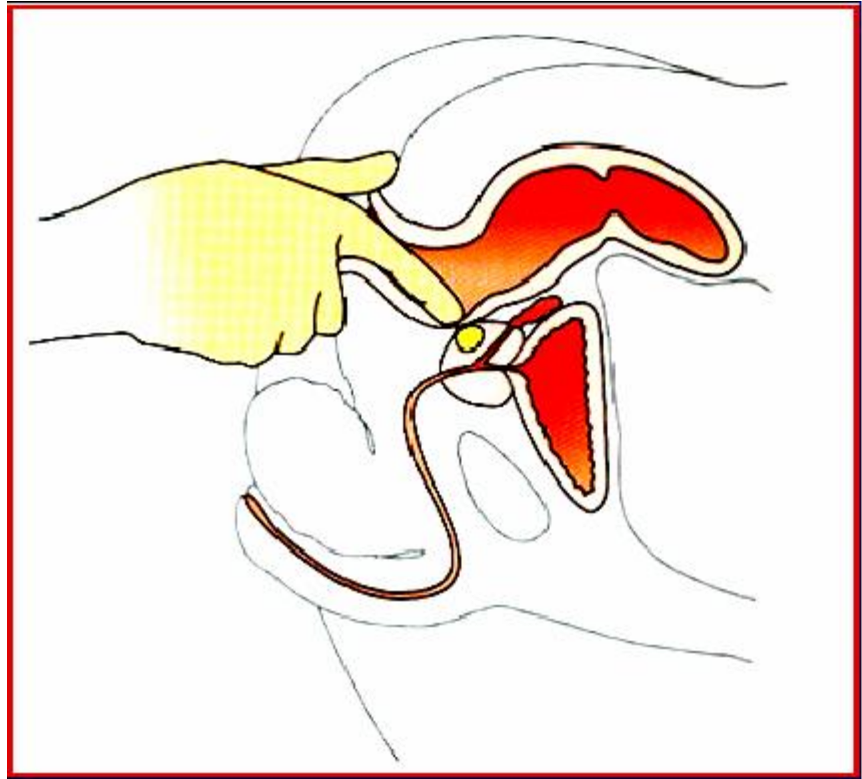
M1b انتقالات الى العظام.

M1c انتقالات بعيدة الى مواضع اخرى.

5 – الموجودات السريرية Clinical findings:

A. الاعراض: لا توجد أعراض عند غالبية المرضى في المراحل المبكرة من سرطان البروستات. غالبا ما يدل وجود الأعراض على اصابة متقدمة , فقد تنجم الاعراض التخريشية او الإنسدادية عن النمو الموضعي للورم ضمن الإحليل أو عنق المثانة أو عن إمتداده المباشر ضمن المثلث المثاني. يمكن أن تؤدي اصابة العظام بالإنتقالات لآلام عظمية, وقد تترافق إصابة العمود الفقري بالإنتقالات بأعراض إنضغاط الحبل الشوكي المتضمنة الشلل والضعف في الاطراف السفلية والسلس البولي أو البرازي , يمكن أن يؤدي الانتشار الموضعي للورم مع اصابة العقد الناحية الى وذمة لمفاوية في الطرفين السفليين.

B. العلامات: من الضروري اجراء الفحص السريري المتضمن المس الشرجي (DRE) فاذا اكتشفت قساوة في احد الفصوص فقد يكون هناك شبهة بالسرطان, عندها يلجأ الى تقييمات أخرى (PSA و TRUS والخزعة).



التشخيص التفريقي لوجود قساوة في البروستات:

- التهاب البروستات المزمن
- التهاب البروستات الحبيبي
- حصيات البروستات
- تدرن البروستات
- سوابق خزعة بروستات بالابرة
- سوابق TURP

C. الموجودات المخبرية: قد ينجم القصور الكلوي عن الانسداد الحالبي ثنائي الجانب الناجم اما عن الانسداد المباشر للورم ضمن المثلث المثاني أو عن اصابة العقد خلف البريتوان, يمكن أن نشاهد فقر دم ناجم عن الاصابة بالانتقالات. قد ترتفع الفوسفاتاز القلوية في حال وجود الانتقالات العظمية ويمكن أن ترتفع الفوسفاتاز الحامضية المصلية في حال انتشار الاصابة خارج حدود البروستات.

D. الواسمات الورمية:

المستضد النوعي البروستاتي Prostatic Specific Antigen (PSA):

لقد أحدث PSA تغيراً جذرياً في قدراتنا على كشف سرطان البروستات وتتضمن الاستراتيجيات الحالية لكشف سرطان البروستات الاستخدام المتشارك لكل من (DRE و PSA و TRUS مع الخزعة الموجهة). لسوء الحظ فان PSA ليس نوعيا لسرطان البروستات, فيمكن ان تؤدي عوامل أخرى لرفعه مثل الضخامة البروستاتية السليمة , استخدام الادوات عبر الاحليل, الانتان.

لقد اكتشفت طرق عديدة لتطوير اختبار PSA من اجل كشف السرطان والانقاص من الايجابيات الكاذبة مما يؤدي الى الانقاص من الخزعات غير الضرورية وتتضمن محاولات تطوير اختبار PSA ما يلي:

- ✓ **سرعة ال PSA:** ان الرجال المصابين بسرطان البروستات يرتفع مستوى ال PSA المصلي لديهم في السنوات السابقة للتشخيص بشكل اسرع من الاشخاص غير المصابين بالسرطان.

فالمرضى الذين يرتفع ال PSA لديهم بمعدل 0.75 نانوغرام / مل /سنة لديهم خطور ة زائدة لوجود سرطان بروستات خفي, بعد نفي وجود الانتان.

- ✓ **كثافة ال PSA :** تقاس كثافة ال PSA بنسبة (PSA / حجم الغدة). يؤيد بعض المؤلفين اجراء الخزعة البروستاتية فقط اذا تجاوزت كثافة PSA (0.15).

- ✓ **القيم المرجعية لل PSA حسب العمر:**

العمر بالسنوات	القيم الطبيعية لل PSA (نانوغرام / مل)
49 - 40	2.5 - 0
59 - 50	3.5 - 0
69 - 60	4.5 - 0
79 - 70	6.5 - 0

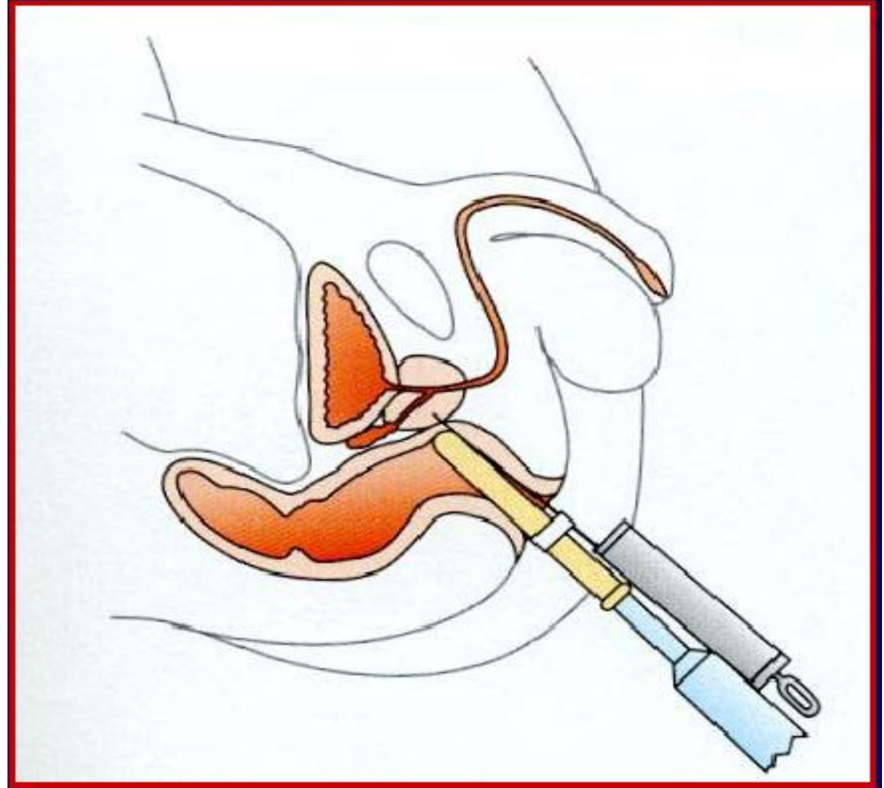
- ✓ **الاشكال الجزئية لل PSA:** كان التطور الاحدث في ال PSA هو تمييز الاشكال الجزئية المختلفة لهم وهي ال PSA الحر و ال PSA المرتبط بالبروتين . حوالي 90% من ال PSA المصلي مرتبط بالألفا-أنتي كيموتربسين والكميات القليلة الأخرى منه تكون حرة أو مرتبطة بالألفا ماكروغلوبين . بينت الدراسات أن مرضى سرطان البروستات لديهم نسبة منخفضة من ال PSA الحر اكثر من المرضى المصابين بآفات سليمة.

اذا كانت نسبة ال PSA الحر الى PSA الاجمالي فوق ال 25% فان نسبة الضخامة السليمة 80% ونسبة السرطان 20%, بينما اذا كانت النسبة أقل من 10% فان نسبة السرطان 80% ونسبة الضخامة السليمة 20% .

أي عندما تنخفض النسبة من 25% الى 10% فان السرطان يزيد من 20% الى 80%.

E. الخزعة البروستاتية Prostate Biopsy:

تعتبر الخزعات البروستاتية السداسية هي التقنية الأكثر استخداما للكشف عن سرطان البروستات. تؤخذ الخزعات عادة بتوجيه ال TRUS من القمة والقاعدة والجزء المتوسط لكل جانب من البروستات. مؤخرا تم الاقرار باستخدام الخزعات الموجهة وحشي المنطقة المحيطية للقاعدة والقطاعات الوسطى وبدور الخزعات النموذجية للمنطقة الانتقالية في الغدد البروستاتية الاكبر من(50سم^3). فقد زادت هذه الخزعات من حساسية كشف السرطان.



6 - استراتيجيات الوقاية:

ــ استراتيجية المسح المبكر : وذلك باستخدام (المس الشرجي-PSA) حيث يجرى بشكل روتينين لكل الأشخاص بعمر 50 (وبعمر ابكر في حال وجود عوامل خطورة وخاصة العلئلية منها) .

ــ تحديد عوامل الخطورة: القصة العائلية ــ العرق ــ العمر ــ الحمية ــ الكادميوم (التدخين).

أساس العلاج الهرموني لسرطان البروستات:

1 ـ من الناحية الفيزيولوجية:

يعتبر التستيستيرون (الأندروجين الذكري) أساسي لتطور سرطان البروستات وهذا الاعتماد الهرموني لخلايا البروستات الطبيعية منها أو السرطانية غير معروف الآلية حتى الآن. "2"

لكن بشكل خاص قد يكون للسيتوكينات وعوامل النمو دور في هذا المجال.

المصدر الأساسي للأندروجين الذكري هو خلايا ليديغ المتوضعة بالخصية والإنتاج الخصوي الكلي للأندروجين (التستيستيرون) حوالي 6.6 ملغ/يوم

وبتركيز وسطي(5.72 ± 1.35) نانو غرام/مل.

أو (19.4 ± 4.7) نانو مول/ليتر وذلك عند البالغ.

إن التأثير الأعظمي للأندروجين يكون على مستوى البروستات وذلك بتحول التستيستيرون إلى دي هيدرو تستيستيرون بواسطة أنزيم: 5 ألفا – رودكتاز

TYPE 1
TYPE 2 5aR

وبعد الإخصاء فإن التستيستيرون المصلي ينقص إلى 5_10% من القيمة الكلية والباقي هو إندروجين كظري المنشأ والذي يستقلب إلى تستيستيرون ودي هيدرو تستيستيرون DHT .

2 _ من الناحية البيولوجية:

ان الفعالية البيولوجية للأندروجين تتحدد بأمرين:

"1 ــ التركيب:

حيث ان DHT يملك فعالية بيولوجية تفوق فعالية التستيستيرون بسبعة اضعاف.

الأندروجين الكظري أيضاً له تأثير ضعيف نسبياً ويمكن أن يتحول إلى DHT ضمن البروستات وخارجها بواسطة أنزيمي B-17 هيدروكسي ستروئيد دي هيدروجيناز

أو 5Ar

الأندروجين الأساسي بالكظر هو الأندروستنديون

ودي هيدروايبي أندروستنديون.

والذي يكون مرتبطاً مع الألبومين في الدوران، بينما التستسترون وDHT ترتبط بالغلوبولين الرابط للهرمونات الستيروئيدية وفقط الأندروجين الحر هو الأندروجين الفعال

الأندروجين المفرز من الخصية (خلايا ليديغ) والكظر يخضع لسيطرة نخامية بواسطة هرموني LH وACTH والتي بدورها تخضع لسيطرة منطقة تحت المهاد.

"2 ــ التأثير على مستوى المستقبلات:

إن تأثير الأندروجين على الخلية الهدف (Target cell) يكون بتوسط مستقبلات الأندروجين حيث يحصل معقد أندروجين ــ مستقبل والذي بدوره يرتبط بموقع خاص لــ DNA الذي يعطي المعلومات، وبعدم تواجد المستقبل فإن الهرمون الستروئيدي لا يستطيع أن يقوم بتأثيره الحيوي وبالتالي فإن حصر هذه المستقبلات يؤدي إلى منع التأثير الهرموني.

هناك هرمونات أخرى أيضاً قد تؤثر على البروستات عند الإنسان مثل البرولاكتين وهرمونات النمو، ولوحظ أن عوامل النمو لها فعالية على البروستات وخلايا السرطان من خلال مستقبلات غشائية خاصة بها.

3 - من الناحية السريرية:

أظهرت الدراسات أن نسيج البروستات (الطبيعي والسرطاني) معتمد على الأندروجين وبالتالي فإن سحب الأندروجين يؤدي إلى ضمور بالنسيج البروستاتي السرطاني ونقص بحجم النقائل السرطانية إن وجدت وبالتالي تحسن الأعراض (غياب الألم ــ تحسن الأعراض الانسدادية البولية ــ تخفيف الضغط على النخاع الشوكي). حيث لوحظ نقص حجم الورم البدئي بمعدل 30% إلى 40%.

حصول النكس أو تشكل نقائل جديدة رغم العلاج الهرموني يقترح وجود خلايا مقاومة للهرمون وبالتالي سرطان غير حساس على العلاج الهرموني.

4 - الاستجابة Response:

- الترقي (الغزو) Progression:
- البقيا: survival.

* الاستجابة الكاملة للعلاج الهرموني هي اختفاء الأعراض كلياً مع علامات مخبرية طبيعية وهي نادرة وتشكل 5_10% فقط.

الاستجابة غالباً تكون جزئية أو نسبية ولا يمكن أن تقيم بشكل دقيق للداء النقائلي لأن النموذج الأكثر مشاهدة هو النقائل العظمية والنقائل العقدية والتي لا يمكن قياسها وهنا الاستجابة لا تحصل إلا إذا نقصت هذه الآفات الورمية بالحجم بمقدار 50%. "2"

* الترقي بالسرطان تحدد في زيادة حجم الآفات في 25% أو أكثر أو ظهور آفات أخرى.

هناك علامات تفيد في تحديد الترقي والإنذار للمرض الموضوع تحت المعالجة **ومنها:** 1 ــ PSA.

2 ــ الفوسفاتاز الحامضية.

3 ــ الفوسفاتاز القلوية.

كما أن هناك عوامل إنذارية (Prognostic factore) هامة والتي تؤثر على:

ـ الاستجابة على العلاج الهرموني.

ـ البقيا.

ومنها: العامل الهام هو درجة الورم البدئي الذي يقيم بالخزعة أو الجراحة.

عوامل أخرى: 1 ـ الحالة العامة للمريض (الأمراض القلبية،.....إلخ).

2 ـ stage المرض (T4-T3).

3 ـ حجم الورم (DRE).

4 ـ الألم (نقائل عظمية).

* متوسط البقيا الخالية من تقدم المرض مع العلاج الهرموني تقدر بـــ 12_33 شهر ومتوسط البقيا العامة (Overall survival) تقدر بـــ 23_37 شهر للسرطان الانتقالي وهي أطول بالنسبة للداء المتوضع (Locally Advanced)، وبذلك نستنتج أن العلاج الهرموني هو علاج ملطف وليس علاج شافٍ. "2"

استراتيجيات العلاج الهرموني لسرطان البروستات

ـ لمحة تاريخية عن العلاج الهرموني:

لقد تطور العلاج الهرموني لسرطان البروستات في النصف الثاني من القرن العشرين، ووصف في عام 1941 وكان يعتمد على طريقة الأخصاء الجراحي استئصال الخصيتين تحت المحفظة واستخدام الأستروجينات وذلك لعلاج السرطان المتقدم الانتقالي

وبعد عام 1980 تركزت الأبحاث في إيجاد طرق علاجية أخرى حيث تم استخدام مركبات LHRH ومضادات الأندروجين كعلاج في سرطان البروستات وأصبح العلاج الهرموني لوحده الطريقة المستخدمة لعلاج المرض المتقدم كما أصبح يستخدم أيضاً كعلاج للمرض المنخفض الدرجة.

وحديثاً يتم استخدام مضادات الأندروجين كعلاج وحيد (Monotherapy) للسرطان والذي أدى إلى تحسن في طبيعة حياة المريض.

ـ تصنيف سرطان البروستات من حيث العلاج:

يمكن أن يقسم سرطان البروستات اعتماداً على درجة تطور المرض وبالتالي طريقة العلاج المثلى له كالتالي:

1 ـــ المرض تحت السريري (المكتشف صدفة): 5%

2 ـــ المتوضع بالبروستات Localized 50_58%

M0- N0-T2-T1

خطورة منخفضة غليسون 2_6

PSA ⟨10 نانو غرام/مل

T2b ـــ ـــ ارتشاح للأعصاب

خطورة عالية غليسون ـــ 7 ـــ حواف جراحية إيجابية

PSA =10 نانو غرام/مل

3 ــ Biochemical failur (النكس المخبري):

↑ PSA بعد المعالجة الجذرية ــ الجراحية.

ــ الشعاعية.

4 ــ المتقدم موضعياً: Locally Advanced:

T3 – T4
any ← N
MO

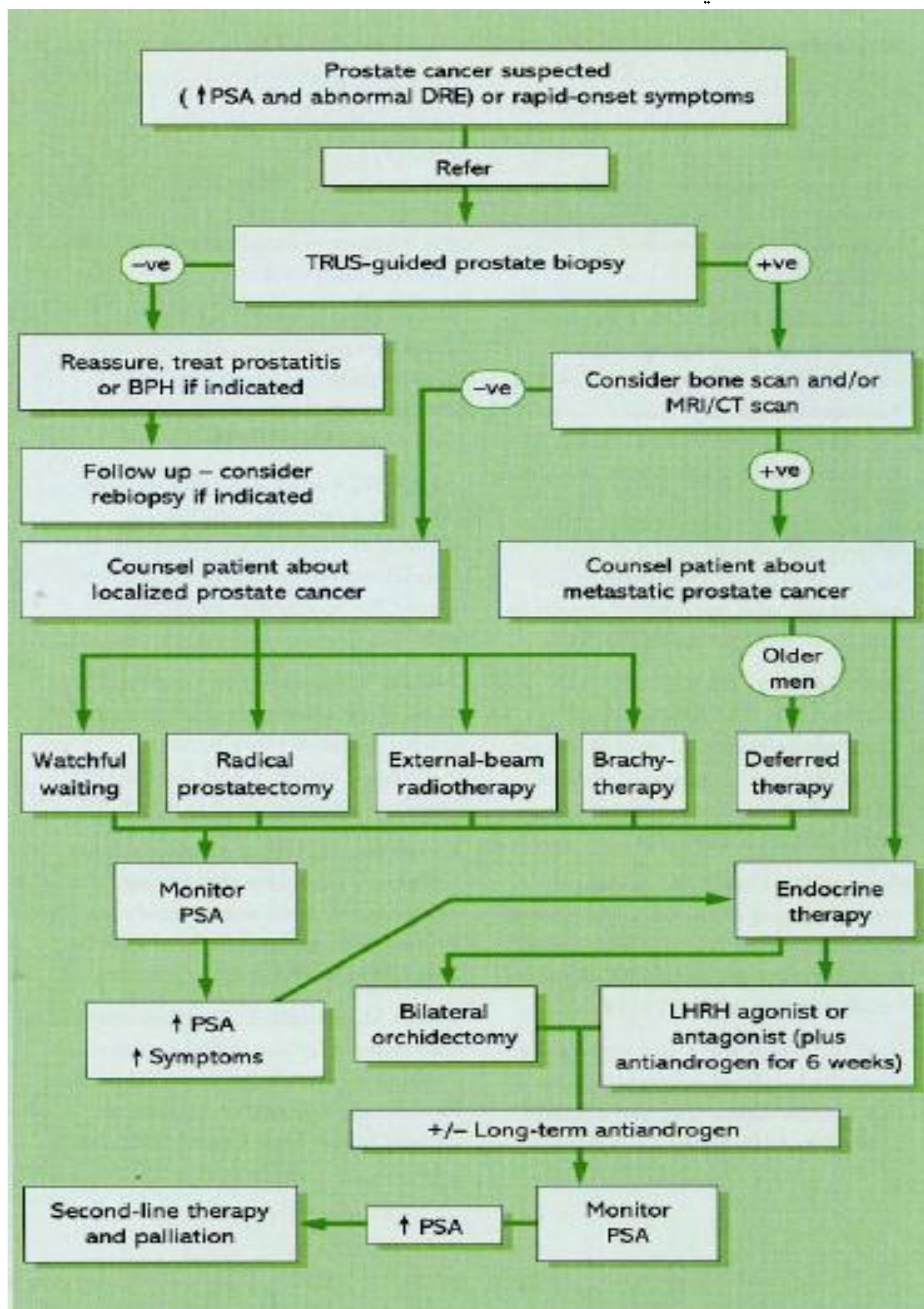
T1 – T2
N +
MO

PSA 〉 20 نانوغرام/مل
غليسون 8_10

5 ــ السرطان النقائلي (المتقدم): 30 %

(M +) Metastatic

ونلاحظ أن لكل من هذه التصانيف صفات معينة وطرق خاصة في العلاج يمكن أن نلخصها بالمخطط التالي:



طرق العلاج الهرموني

1 ــ طرق العلاج:

A ــ الإخصاء (Castration) I ــ الجراحي.

II ــ الدوائي.

B ــ حصر الأندروجين على مستوى الخلية الهدف.

I ــ حاصرات الأندروجين الغير الستيروئيدية (الصافية).

II ــ حاصرات الأندروجين الستروئيدية.

C ــ الحصر الأندروجيني الأعظمي MAB.

D ــ الحصر الأندروجيني الأصغري.

E ــ علاجات هرمونية أخرى.

2 ــ آلية التأثير والاستجابة.

3 ــ الميزات والخواص.

4 ــ الجرعة والشكل الصيدلاني.

5 ــ التأثيرات الجانبية وتدبيرها.

طرق العلاج الهرموني

*A . الإخصاء:

1 - الإخصاء الجراحي (Surgical castration):

كان الى فترة قريبة المعيار الذهبي في المعالجة الهرمونية لسرطان البروستات المتقدم، وهي الطريقة المباشرة التي تؤدي إلى حذف التستستيرون الدوراني حيث ينقص مستوى التستيستيرون بشكل ملحوظ على الرغم من بقاء مستوى منخفض جداً من التستيستيرون بالدوران. "3" (اندروجين كظري 5_10 %)

- ميزات هذه الطريقة:

- الاستجابة تصل حتى 80% من المرضى المعالجين بهذه الطريقة.
- تحسن موضوعي وحقيقي للألم والأعراض العصبية.
- تعطي نتائج فورية دون اختلاطات.
- تجرى بتخدير موضعي كمريض خارجي دون أن تؤثر على الحالة العامة للمريض
- ذات كلفة زهيدة.
- متوسط فترة التأثير بحدود 2.5 سنة.

- التأثيرات الجانبية:

1 ــ الأنية: ــ نقص الشهوة الجنسية.

ــ العنانة.

2 ــ على المدى البعيد: ــ الهبات الحارة (hot flashes).

ــ وهن، تعب، إعياء.

ــ نقص الكتلة العضلية.

ــ نقص الكتلة العظمية. (تخلخل العظام)

ــ فقر دم ونقص وزن.

ــ التثدي 10 %.

2 - الإخصاء الدوائي (Medical castration):

I ـ الأستروجين:

آلية التأثير هو تثبيط المحور النخامي القندي بآلية التلقيم الراجع ورغم وجود مستقبلات للأستروجين بشكل منخفض في لحمة البروستات إلا أنه لا يؤثر بشكل مباشر

الأشكال الدوائية: DES: دي ايتيل ستلبسترول.

+ **الجرعة** ـ فموي: 1 ملغ/3 مرات باليوم هو العلاج المفضل.

ـ عضلي 80_160 ملغ/شهر.

ـ جرعة عالية: في حالات التعنيد على العلاج الهرموني كخط ثان للعلاج.

إن مستوى التستيستيرون هنا لن ينزل إلى المستوى الملحوظ في استئصال الخصيتين ويبدأ بالارتفاع بعد 6_12 شهر (أي ان فترة التاثير محدودة).

+ التأثيرات الجانبية * القلبية الوعائية تشاهد خاصة بالجرعة العالية (5 ملغ/يوم).

(انقلاب موجة T – احتشاء قلبي – صمات وريدية)

* التثدي في 40% من الحالات.

* تأثير على اضطراب اللبيدات ـ السوائل ـ جهاز التخثر الدموي.

لذلك فإن DES يعتبر شكل تقليدي للعلاج الهرموني مع مدة تأثير محدودة وتأثيرات جانبية قلبية وعائية حتى بالجرعات المنخفضة لذلك له دور قليل الأهمية في المعالجة حالياً.

II ـ مركبات LHRH:

1 ـ LHRH analogue: حديثاً أصبح العلاج الأمثل لــ ca-p النقائلي هو استخدام مركبات LHRH والتي لها تأثيرات مشابهة DES لكن بدون تأثيرات جانبية قلبية وعائية.

ـ إن LHRHa: مشابه كيميائي لـــ LHRH المتحرر من تحت المهاد وهي تعمل على كبح LH وبالتالي انخفاض إنتاج التستيستيرون من خلايا ليديغ.

ينقص التستستيرون حتى مستوى الإخصاء بعد 21_28 يوم، و 3_5 % فقط من المرضى لا يصلون إلى مستوى الإخصاء.

ـ حديثاً: هذه المعالجة قد تعطى بمفردها لمرضى سرطان البروستات المتقدم وقد تفضل عند العديد من المرضى على استئصال الخصيتين.

(Survival) البقيا هنا تعادل (Survival) البقيا في استئصال الخصيتين وفترة التأثير هي نفسها.

ـ التأثيرات الجانبية هي نفسها باستئصال الخصيتين.

لكن التأثير المؤذي الهام لـــ LHRHa هو ظاهرة الهياج (flare phenomenom) والتي تحدث خلال الأسابيع الأولى للعلاج وتحدث عند 10% من مرضى النقائل العظمية.

هذه الظاهرة تترافق	**العلامات المصلية**	**الألم العظمي**
	ارتفاع PSA	انضغاط الحبل الشوكي
مع ⇐	ارتفاع التستيستيرون	انسداد مخرج المثانة
	ارتفاع الفوسفاتاز الحامضية	الشلل النصفي، الموت الفجائي ممكن حدوثه

لكن يمكن أن نمنع حدوث هذه الظاهرة بإعطاء مضادات الأندروجين خلال الشهر الأول وخاصة لمرضى النقائل العظمية حيث أصبحت هذه الطريقة بالعلاج القاعدة الذهبية.

2 ـ حاصرات LHRH: تعمل مباشرة على حصر LHRH وبالتالي انخفاض سريع بـــ: FSH LH ودون حدوث "Flare up".

الأشكال الدوائية: (depot) تعطى كل 1 أو 2 أو3 أشهر. "4"

ويمكن أن نلخص هذه الطرق في العلاج بالمخطط التالي:

LHRH

LHRH agonists

LHRH antagonists

LH

ACTH FSH

استئصال لب الخصيتين

اندروستنديون التستستيرون

دي هيدروتستستيرون استروجين

مضادات الاندروجين معالجة استروجينية

مستقبلات الاندروحين

B*. حصر الأندروجين على مستوى الخلية الهدف:

هناك نوعين من حاصرات الأندروجين من حيث التركيب الكيميائي:

1 ــ الستروئيدية.

2 ــ غير الستروئيدية (الصافية).

كلاهما يعمل على مستوى المستقبلات الأندروجينية لكن الخلاف بينهما هو أن الحاصرات الصافية الغير الستروئيدية تعم ل على مستوى المحيط فقط . بينما الستيروئيدية تعمل على مستوى المحيط والمركز (النخامة).

جدول يبين الاختلاف في التأثيرات البيولوجية لكلا النوعين:

	سيبروتيرون أسيتات CPA	فلوتاميد Flutamid
تستستيرون	انخفاض	ارتفاع
54– ديهيدروتستستيرون	انخفاض	ارتفاع
استراديول	انخفاض	ارتفاع
الهرمون الملوتن LH	انخفاض	ارتفاع
الضخامة البروستاتية	انخفاض	انخفاض
التثدي	–	+
الشهوة الجنسية	انخفاض	+
الانتصاب	انخفاض	+

1" ـ حاصرات الأندروجين الستروئيدية:

سيبروتيرون أسيتات (CPA): تعمل على انقاص LH و التستيستيرون.

ــ حيث يملك (CPA) فعل محيطي وفعل بروجستروني مركزي.

- **الفوائد العملية:**

1 ــ الاستخدام الفموي.

2 ــ التأثير السريع.

3 ــ التأثيرات القلبية الوعائية كتأثيرات جانبية أقل بكثير مقارنة مع DES.

4 ــ يعطى بالمشاركة مع LHRHa لمنع حدوث ظاهرة الهياج.

5 ــ يستخدم لعلاج الهبات الحارة (فعالية في 80% من الحالات).

6 ــ يعطى CPA كخطة علاجية وحيدة حيث اعتبر من المعايير الذهبية في العلاج.

- **التأثيرات الجانبية:**1 ــ اللبيدو ــ العنانة (اضطراب الانتصاب).

2 ــ التثدي نادر هنا ــ الإسهال ــ غثيان.

3 ــ السمية الكبدية نادرة.

الجرعة الدوائية (CAP) 250ملغ/يوم.

2" ـ حاصرات الأندروجين الصافية (الغير ستروئيدية):

الفوائد السريرية الرئيسية لهذه الزمرة من الحاصرات هي الاستخدام كعلاج وحيد وبالتالي المحافظة على الشهوة الجنسية (Libido) وعدم حدوث العنانة. "5"

وليس من المعروف لماذا هذه الحاصرات لا تؤثر على التستيستيرون عند مستقبلات الأندروجين الدماغية (المخية) المسؤول عن الشهوة الجنسية.

المعالجة الوحيدة بمضادات الأندروجين الصافية تقترح عند مريض سرطان البروستات المتقدم كخط علاجي أولي وذلك في حالات مختارة:

* مريض شاب مع سرطان بروستات متقدم موضعي.

* وجود نقائل محدودة الحجم.

* PSA ⟨100

* لمن يحتاج للمحافظة على الوظيفة الجنسية.

- التأثيرات الجانبية: ــ غثيان + إقياء 46%.

ــ إسهال 21%.

ــ تثدي 40_50% + ألم الثدي 34%.

حيث لوحظ أن إعطاء الحاصرات الصافية ← ارتفاع الأستروجين ← السبب في حدوث التثدي.

ــ اضطراب كبدي.

ــ اضطراب التكيف مع الضوء والظلام Light- dark adaptation (اضطراب في الرؤية البصرية).

- **من الأدوية الحاصرة الصافية:**

1 ــ Flutamide:

ــ يعتبر من أول مضادات الأندروجين المستخدمة.

ــ يعتبر الدواء الأمثل للعلاج الوحيد Monotherapy الأكثر من 20 سنة.

ــ تأثيره الهام على السرطان المتقدم موضعياً والسرطان الانتقالي.

ــ 80% من المرضى المعالجين بهذا الدواء يحتفظون بالوظيفة الجنسية.

الجرعة: 150 mg ملغ/3 مرات باليوم، ولا فائدة في إعطاء جرعة أكبر من ذلك.

2 ــ Nilutamide: 150_300 ملغ/يوم.

3 ــ Bicalutamide (Casodex): 150 ملغ/يوم.

أظهر هذا المركب أفضلية في العلاج على المركبين السابقين وذلك بنصف عمره الأطول وتأثيراته الجانبية الأقل.

C* . الحصر الأندروجيني الأعظمي Maximal Androgen Blockade (MAB):

إن الأخصاء الجراحي أو الدوائي ينقص التستيستيرون بنسبة 95 % وأكثر للكن يبقى نسبة ضئيلة من التستيستيرون خارج البروستات غالباً تفرز من الكظرين لذلك يمكن إجراء الحصر الأعظمي للأندروجين بمشاركة طريقة الإخصاء الجراحي أو الدوائي مع مضادات الأندروجين.

MAB = LHRHa + مضادات الأندروجين
Bilateral Orchidectomy + مضادات الأندروجين

التأثيرات الجانبية لـــ MAB نفس التأثيرات التي تحصل باستخدام طريقة الأخصاء لوحدها.

D* . الحصر الأندروجيني الأصغري Minimal Androgen Blockade:

مشاركة Finasteride مع مضادات الأندروجين الصافية بجرعة ضئيلة وهي تعطي نفس النتائج بالتأثير في طريقة الإخصاء.

E*. علاجات هرمونية أخرى:

1 ـــ Estamustin: من الهرمونات التي لها تأثير استروجيني وسمي بنفس الوقت لذلك لها أهمية في الخط الثاني والثالث للعلاج الهرموني.

2 ـــ Gestogens.

3 ـــ Ketoconazole.

4 ـــ Aminoglutethimide.

ـ أهم التأثيرات الجانبية للعلاج الهرموني وتدبيره:

1 ـ الفعالية الجنسية:

* نقص الشهوة الجنسية.

* العنانة.

* صغر حجم وطول القضيب.

ويمكن أن تعالج العنانة باستخدام ـ مركبات Slidenafel.

ـ الحقن داخل الأجسام الناعظة (alprostadil).

ـ Prothesis تركيب بدائل صنعية ضمن الاجسام الكهفية في القضيب.

2 ـ الهبات الحارة: بشكل أساسي تتوضع على الوجه والرقبة وأعلى الصدر والظهر تحدث في 55_80% من الحالات وقد تكون خفيفة أو متوسطة أو شديدة.

ـ تعالج بــ: ـ جرعة منخفضة من الــدي ايتل ستلبسترول و أستروجينات أخرى.

ـ Progestin (megesterol Asetat) تنقص الهبات الحارة في 85% من الحالات.

ـ CPA تتراجع الهبات في 80% من الحالات.

ـ Vit E حديثاً.

ـ مضادات الاكتئاب.

3 ـــ التثدي Gynecomastia:

يحدث التثدي في 50% مع حاصرات الأندروجين. "5"

25% مع مركبات LHRH. "4"

10% مع استئصال الخصيتين. "3"

وقد يكون متواتر بشكل أكبر في استخدام جرعات عالية من DES أوbicalutamide يترافق عادة التثدي مع ـــ احتقان بالثديين.

ـــ ألم بالثديين.

التدبير: العلاج الشعاعي الوقائي لمنع حدوث لتثدي أو حصول تثدي خفيف فقط.

لكن متى حصل التثدي فإن هذا العلاج غير مفيد.

ـــ استئصال الثدي تحت الجلد.

ـــ Liposuction شفط الشحوم.

ـــ التاموكسيفين له فائدة في ألم الثدي.

4 ـــ تأثيرات فيزيولوجية واستقلابية عديدة:

ـــ نقص الكتلة العضلية + نقص القوة العضلية.

ـــ نقص الكتلة العظمية ⇐ تخلخل العظام.

ـــ فقر الدم ـــ أمراض وعائية إكليلية(الاصابة بنقص التروية القلبية).

ـــ ارتفاع الضغط الشرياني _ سكري.

ـــ تغير في استقلاب اللبيدات.

ـــ زيادة الوزن.

الخطط العلاجية الهرمونية:

1 . المعالجة الهرمونية الأولية وأشكالها المتعددة:

<u>اعتمدت الخطة الحديثة في علاج سرطان البروستات على:</u>

- فترة الحياة الباقية المتوقعة (life expectancy):

〈 5 سنوات واعتبرت أولى العوامل الإنذارية.

أو 〉 5 سنوات في تحديد الخطة العلاجية.

- تعتمد الخطة ايضا على وجود (Risk Category) عوامل خطورة للمرض:

1 ـــ مرحلة المرض (Stage).

2 ـــ ارتفاع PSA.

3 ـــ درجة الورم Gleason score.

4 ـــ وجود أعراض (تدل على النقائل).

<u>I ـــ Locolized Tumer الورم الموضع:</u>

المعالجة الشافية تتضمن المعالجة الجراحية أو الشعاعية الجذرية وقد تكون المراقبة الحذرة (Watchful - Waiting) في حال كان التوقع للحياة الباقية أكثر من 10 سنوات.

لكن المرضى الذين يحصل لديهم نكس بعد العلاج الجذري غالباً هم (understaged). "7"

لذلك نلجأ هنا إلى العلاج الهرموني الذي يتضمن:

1 ـــ Adjuvant HT العلاج الهرموني المساعد اللاحق.

2 ـــ Neoadjuvant HT العلاج الهرموني المساعد السابق.

استخدمت مضادات الأندروجين (Bicalutamide) في هذا المجال وكانت متوسط الفعالية 3 سنوات بالمتابعة.

II ــ Locally Advanced المتقدم موضعيا:

خطة العلاج:

1 ــ المراقبة الحذرة في حال التوقع للحياة 〈 5 سنوات المريض الغير عرضي مع غليسون سكور (4_5).

2 ــ العلاج الشعاعي.

3 ــ العلاج الهرموني.

4 ــ المشاركة بين العلاج الشعاعي والهرموني بشكليه ــ adjuvent.

ــ Neoadjuvent

وحديثاً اعتبر العلاج الهرموني لهؤلاء المرضى هو العلاج المنتخب حيث استخدم مركبات LHRHa لوحدها أو بالمشاركة مع مضادات الأندروجين.

ــ دراسة على 480 مريض (Locally Advanced) المتقدم موضعيا في جامعة كولن–المانيا (2005):

قارنت بين استخدام مضادات الأندروجين غير الستيروئيدية

(day/mg 150 Bicalutamide)

Castration (جراحي أو دوائي)

لم يلاحظ اختلاف بين الطريقتين بالعلاج من حيث البقيا لكن مضادات الأندروجين أعطت فائدة في تحسين طبيعة الحياة للمريضين حيث المحافظة على الوظيفة الجنسية

كما لوحظ أن مشاركة العلاج الشعاعي للعلاج الهرموني بشكليه أعطت نتائج مفيدة خلال 5 سنوات بعد العلاج حيث أثرت على:

ــ نسبة الغزو الموضع.

ــ نسبة الغزو البعيد.

ــ نسبة الحياة الحرة من الغزو.

لكن فترة العلاج الهرموني المشارك لا تزال غير واضحة حتى الآن.

Metastatic D- III السرطان النقائلي (المتقدم):

يعتبر العلاج الهرموني العلاج الرئيسي لهذه المرحلة والطريقة الذهبية لعلاج المرض الانتقالي هي استئصال الخصيتين والطرق الأخرى المستخدمة هي LHRHa الحصر الاندروجيني الاعظمي (MAB). لوحظ أن 30% من سرطان البروستات هم مرضى داء نقائلي وأن 25% منهم سيحصل لديهم ترقي بالمرض مع المتابعة ومتوسط البقيا هو 2.5 سنة فقط، لكن يبقى العلاج الهرموني لهذه المرحلة هو العلاج المعياري . "8"

ــ فالمريض العرضي والذي يحمل خطورة لحدوث انضغاط النخاع الشوكي يجب أن يخضع لعملية استئصال الخصيتين وذلك لتجنب حدوث هذا الاختلاط.

ــ مرضى أخرين لديهم داء نقائلي يجرى لهم استئصال خصيتين أو استخدام LHRHa مع استخدام مضادات الأندروجين خلال 2_3 أسابيع الأولى.

ــ العلاج الأحادي بمضادات الأندروجين لهذه المرحلة غير مطروق وهناك دراسات على استخدام (day/150 mg Bicalutamide) كعلاج وحيد لكن مازالت قيد التجربة وغير واضحة الفائدة.

ــ العلاج الهرموني كعلاج مساعد:

هناك نوعين من العلاج الهرموني المساعد:

1 ــ(Neoadjuvant (NHT العلاج الهرموني المساعد السابق:

Localized- A المتوضع:

طريقة الاستخدام: إعطاء العلاج الهرموني لمدة 3 أشهر قبل الجراحة أو الأشعة الجذرية.

<u>الفوائد:</u>

1 ــ تنقص حجم الغدة السرطانية بــ 30_35% وبالتالي لها فائدة في السرطان كبير الحجم والسرطان المتوضع في قمة البروستات.

2 ـــ تنقص من وقوع حواف استئصال جراحية إيجابية في 50% من الحالات. "9".

3 ـــ قد يكون لها فائدة في علاج الانتقالات المجهرية Micrometastatic disease.

* المساوئ:

1 ـــ تؤدي إلى حدوث التصاقات نسيجية هامة والتي بدورها تؤدي إلى صعوبة إجراء الجراحة وتجعل من إمكانية إجراء Nerve-Sparing صعباً أيضاً.

2 ـــ خطورة نظرية للغزو الورمي خلال العلاج بـــ NHT وذلك بتطور خلايا مقاومة على الهرمون.

3 ـــ تؤدي إلى تغيرات باثولوجية (وذلك بالعلاج الطويل) وبالتالي تحديد grade وgleason يكون صعباً على Pathologist.

ومن خلال الدراسات الذي أجراها (Dr. A. Zlotta *Brussels, Belgium 2006*) تبين أن العلاج المساعد ما قبل الجراحة لمدة 3 أشهر غير كافٍ لمنع حدوث النكس المخبري لكن حديثاً وجد أن إعطاء العلاج الهرموني المساعد لمدة أكثر من 3 أشهر هو معياري للعلاج المساعد حيث أظهر فائدة عظيمة في إنقاص حواف الاستئصال الإيجابية.

B ـــ Locally Advanced المتقدم موضعيا:

إن إعطاء العلاج الهرموني المساعد قبل العلاج الشعاعي لهذه المرحلة من المرض أعطى نتائج مفيدة خلال 8 سنوات من العلاج حيث أظهر تحسن في السيطرة على التوضع ونسبة الحياة الحرة من المرض مع العلم أنه غير واضح حتى الآن فترة العلاج الهرموني المشارك.

2 ـــ Adjuvant HT (AHT) العلاج الهرموني المساعد اللاحق:

A– Localized (المتوضع) بعد الجراحة أو الأشعة الجذرية:

إن AHT مستطب عند المرضى المجرى لهم استئصال جذري ولديهم خطورة في حدوث النكس: وهنا يعطى AHT بشكل علاج باكر. "9"

ــ من أهم عوامل الخطورة للنكس:

1 ــ مستوى عالي PSA قبل الجراحة وارتفاعه بعد الجراحة.

2 ــ Gleason اكبر من 8.

3 ــ إصابة الحويصل المنوي PT_3c.

4 ــ إصابة العقد N1.

5 ــ حواف جراحية إيجابية.

6 ــ إصابة البنى المجاورة PT4.

لوحظ أن إعطاء AHT بعد الجراحة الجذرية حسن من البقيا الخالية من الغزو والبقيا الخاصة للمرض السرطاني التي لم تؤثر على نسبة الوفيات الناتجة عن السرطان أو على البقيا العامة.

- **دراسة في جامعة مارلاند على مجموعة من مرضى** اصابة العقد N1.

(2002) إصابة الحويصلين المنويين PT3b.

تم إعطاء حاصرات الأندروجين (Bicalutamide) 150ملغ/يوم لمدة 90 من الجراحة وكانت النتائج كالتالي:

البقيا الخاصة للسرطان لــ 5 سنوات كانت 95% بينما كانت 87% للمرضى الذين لم يتلقوا AHT. "9"

B ــ Locally Advanced المتقدم موضعيا:

إن إعطاء AHT + العلاج الشعاعي الخارجي أدى إلى:

ــ تحسن في السيطرة الموضعية على السرطان.

ــ تحسن في البقيا الخاصة بالمرض.

وذلك بالمقارنة مع العلاج الشعاعي لوحده.

مخطط يبين الفارق بين العلاج الشعاعي لوحده وبين العلاج المشترك.

- **العلاج الهرموني كعلاج وحيد (Alone):**

ــ تم إجراء دراسة (مانشستر_ انكلترا) على 277 مريض بـــ T2-T4 وتم المقارنة بين طريقة العلاج الهرموني لوحده وبين المشاركة بين العلاج الشعاعي والهرموني وكانت النتائج أنه لا بوجود اختلاف في البقيا العامة للمرض بين الطريقتين.

ــ دراسة حديثة جداً: اليابان (2009)

200 مريض	تلقوا العلاج الهرموني لوحده كالتالي
T3-T4	39% استئصال خصيتين
NX MO	LHRHa %52
	MAB %8

فكانت البقيا الخاصة للمرض لــ 5 سنوات 92% بينما البقيا العامة 59% وفقط 5% من المرضى حصل لديهم أعراض موضعة.

النتيجة: هي أن استخدام العلاج الهرموني لوحده يحسن البقيا الخاصة للمرض لمدة 5 سنوات بنسبة 90% وبالتالي قد لا يعتبر العلاج الهرموني لوحده نوع من العلاج الهرموني الملطف فقط.

لكن استخدام العلاج الهرموني لوحده يتطلب العديد من الأسئلة:

1 ــ ما هي فترة الحياة المتوقعة لكل مريض (عمر المريض ــ الحالة العامة المرافقة).

2 ــ متى نبدأ العلاج الهرموني باكراً أو متأخراً حتى ظهور الأعراض.

3 ــ نستخدم MAB أو العلاج الهرموني (Monotherapy).

4 ــ ما هو العلاج في حال النكس.

- **العلاج الهرموني الباكر:**

مازالت الدراسات الحديثة تبحث فيما إذا كان العلاج المبكر لسرطان البروستات أفضل من العلاج المتأخر.

حيث لوحظ أن العلاج المبكر قد يعطي فوائد عديدة لمرضى (CA- P) من خلال:

1 ــ تحسين البقيا للمريض فكانت 42% بالنسبة للعلاج المبكر مقارنة مع 30% بالنسبة للعلاج المتأخر.

2 ــ تحسين البقيا الخاصة بالمرض من خلال:

ــ ↓ الغزو والترقي.

ــ ↓ النكس.

ــ ↓ الأعراض.

ــ نقص وتأخير الاختلاطات: (الأسر البولي ــ الكسور المرضية ــ الانسداد الحالبي ــ انضغاط النخاع الشوكي).

دراسات أجرت مقارنة بين العلاج المبكر والمتأخر

دراسة اجريت في مانشستر بريطانيا سنة 2003 لم يلاحظ اختلاف هام بين الطريقتين بالعلاج.

وبالتالي فإن الإجابة ما زالت غير واضحة فيما إذا كان العلاج مبكر أفضل من المتأخر في الداء المتقدم لكن إعطاء العلاج الهرموني المبكر لدى مرضى استئصال البروستات الجذري أو العلاج الشعاعي الجذري أعطى فائدة عظيمة.

فإعطاء LHRHa عند مرضى +N والذين خضعوا لإجراء الجراحة الجذرية أفضل من التأخير بالعلاج وذلك بالمتابعة لمدة 7 سنة من خلال التحسن في البقيا العامة والبقيا الخاصة بالسرطان.

• **العلاج بحصر الأندروجين الأعظمي MAB أو العلاج الوحيد Monotherapy:**

دراسات عديدة حول استخدام MAB أو العلاج الأحادي ما زالت قيد التجربة لكن بعض الدراسات أكدت أنه لا يوجد اختلاف بالبقيا العامة للمرض باستخدام MAB (فلوتاميد + استئصال الخصيتين) وبين استئصال الخصيتين لوحده. "10"

دراسات أخرى أجريت هي كل من (برشلونة_أسبانيا 2005 وفي مالمو _السويد 2008) أعطت نتائج أن MAB أفضل بالعلاج على الرغم أن الاختلاف بالبقيا كان قليل الأهمية.

حيث أن MAB أعطت نتائج على مستوى:

1 ــ ↓ العلامات المصلية (PSA) للمرض.

2 ــ ↓ في الألم أو الأعراض الأخرى للداء النقائلي.

3 ــ ↓ الترقي والغزو.

وهذا ما نلاحظه بالمخطط التالي:

مضادات الأندروجين كعلاج وحيد Anti- androgen Monotherapy:

لوحظ أن العلاج الأحادي بمضادات الأندروجين الستروئيدية أو الغير ستيروئيدية أعطى تحسن كبير في طبيعة حياة المريض وخاصة بمضادات الأندروجين غير الستيروئيدية.

أكدت الدراسات أنه لا يوجد اختلاف بين إعطاء CPA وMAB أو بين Flutamide وMAB أيضاً هناك دراسة قارنت بين Bicalutamde 150 mg/day وبين استئصال الخصيتين أو LHRHa عند مرضى (M0-T3-4) لم يلاحظ أي اختلاف بالبقيا بالمتابعة الوسطية لمدة 3_6 سنة بين الطريقتين.

وبالتالي لا يوجد فائدة في تفضيل العلاج بـــ MAB على مضادات الأندروجين لوحدها من حيث تحسين البقيا الخالية من الغزو وذلك عند مرضى الداء المتقدم"11"

1- العلاج الهرموني المتقطع Intermittent therapy:

ان استخدام العلاج الهرموني المتقطع يعتمد على حدوث الموت الخلوي apoptosis التالي لسحب الأندروجين من المعالجة وذلك فقط في الخلايا المتميزة، وهنا نحصل على تحسن في نوعية حياة المريض.

ــ أظهرت الدراسات النتائج التالية:

1 ــ العلاج الهرموني المتقطع لا يؤدي إلى مقاومة أو تعنيد على المعالجة.

2 ــ يؤدي الى حرمان أو إحصار متقطع فيما إذا كانت فترة العلاج الأولية أقل من 8 أشهر.

3 ــ تخفيف التأثيرات الجانبية للعلاج الهرموني.

4 ــ تأخير ترقي المرض.

5 ــ نقص الكلفة المادية.

دراسة أجراها (Prof. Alan J. Wein _ University of Pennsylvania Health System 2005) على مرضى Mo أكدت على تحسن البقيا الخالية من الغزو السرطاني بعد 3 سنوات من العلاج المتقطع.

حديثاً لوحظ أن إيقاف الدواء الهرموني بعد الفترة الأولية للعلاج التي استمرت أقل من 8 أشهر زادت من فترة الاستجابة لأكثر من 20 شهر وخاص لمرضى Mo مع غليسون 〈 8 وPSA منخفض. "12"

طريقة العلاج المتقطع الهرموني:

يعالج المريض لمدة 6 أشهر بـــ MAB حتى يصل PSA إلى Nadir أي PSA 〈 4 نانو غرام/مل، إذا بقي PSA فوق 4 نانو غرام/مل فهذا يعطي دلالة على أن متوسط البقيا هي أسوء مقارنة مع المرضى الذين يصل مستوى PSA 〈 4 نانوغرام/مل.

المرضى الذين يصل لديهم PSA لأقل من 4 نانوغرام/مل مع استقرار هذه القيمة هم المنتخبون للعلاج المتقطع فقط.

يستمر إيقاف العلاج حتى يرتفع PSA ويصل إلى قيمته قبل العلاج الهرموني إذا كان PSA قبل العلاج 〈 20 نانو غرام/مل.

وإلى 20 نانوغرام/مل إذا كان PSA قبل العلاج 〉 20 نانو غرام/مل.

وتستمر هذه الدورات العلاجية حتى يتقدم المرض ويصل إلى مرحلة المقاومة على الهرمون، لكن تبقى هذه الطريقة من العلاج قيد التجربة. "12"

- **متلازمة سحب مضادات الأندروجين :AntiandrogenWithdrawal.S**

آلية التأثير غير معروفة حتى الآن و ثلث المرضى تقريباً سوف يستجيبون لسحب مضادات الأندروجين حيث أن 〉 50% من PSA ينخفض خلال 4 أشهر تقريباً. تبقى هذه المتلازمة ذات أهمية عند المرضى الغير عرضيين، إن المرضى الذين يحصل لديهم استمرار ↑ PSA أو حدوث الأعراض نلجأ إلى الخطوط الأخرى للعلاج . "13"

2 - المعالجة الثانوية الهرمونية Second Line- Hormonal Therapy:

تستخدم كخط ثانٍ بعد فشل العلاج الهرموني البدئي بعد حصول مقاومة على العلاج الهرموني HRPC. ويعبر عن هذه الحالة بشكل سريري بالجدول التالي:

تعريف سرطان البروستات المعند على المعالجة الهرمونية:

* ارتفاع قيم ال PSA التالي لمعاكسة الاندروجين والمعالجات الهرمونية الثانوية.

* مستوى التستستيرون المصلي بعد الاخصاء أكبر من 50 نانوغرام / مل.

* ارتفاع قيم ال PSA بمقدار ضعف القيمة الدنيا على الاقل في 3 قياسات متتالية بفاصل اسبوعين بين كل منها.

* ارتفاع قيم ال PSA في 4_6 اسابيع بعد وقف المعالجة المضادة للاندروجين.

* كبر حجم النقائل الورمية وظهور نقائل جديدة رغم المعالجة الهرمونية.

<u>وهناك طرق عديدة للمعالجة أهمها:</u>

1 ـــ استخدام (Bicalutamide) بجرعة عالية 200mg.

2 ـــ Megestrol Acetate: له فعالية بروجسترونية، ويستطب بشكل روتيني وهو يستخدم بجرعة 20 ملغ مرتين باليوم لعلاج الهبات الحارة لكن يعطى بجرعة 160_300 mg/يوم في حال الخط الثاني.

3 - في حالة HRPC بعض الخلايا الورمية تكون حساسة للأندروجين وبالتالي قد تحصل الاستجابة بالحرمان الأندروجيني الكلي بواسطة:

ـــ استئصال الكظرين.

ـــ الأدوية المثبطة للأندروجين الكظري:

- Ketoconazol.
- Aminoglutethimde.
- Corticosteroid.

الاستجابة ↓ PSA حوالي 25% لمدة 4 أشهر.

4 _ CaP يحتوي على مستقبلات الأستروجين:

فإعطاء الأستروجين بجرعات عالية يمكن أن يعطي استجابة (5_15%).

الآلية تكون من خلال سمية المادة الدوائية أو آلية التأثير على الموت الخلوي.

5 _ DES: جرعات عالية حققت استجابة جيدة لـ PSA و43% وأعطى بقياً لـ2 سنة 63% لكن ازدادت الصمات الوريدية والاحتشاءات القلبية عند 31% من المرضى.

3 - العلاج الكيماوي غير الهرموني "14"

Cytotoxic agents*
Adriamycin, epirubicin
Mitoxantrone
5- fluorouracil
Taxanes
Estramustine phosphate
Combinations

يمكن أن نلخص طريقة علاج الداء النقائلي بالمخطط التالي:

"15" :**FOLLOW-UP**

المتابعة بعد العلاج الهرموني Follow. Up After Hormonal Therapy:

بما أن القسم الأعظم من المرضى المعالجين هرمونياً هم من المرحلة المتأخرة (Metastatic or Locally Advanced) فجيب أن تجرى المتابعة لهم لأن الفشل المخبري يترافق غالباً مع ترقي سريع بالأعراض.

أيضاً هناك زمرة أخرى من المرضى الذين عولجوا بشكل بدئي معالجة شافية وحدث لديهم نكس تكون المتابعة ضرورية.

✓ **Why follow up لماذا نتابع:**

يكون للمتابعة أهمية من أجل:

1 ــ متابعة الاستجابة على العلاج الهرموني.

2 ــ التأكد من كفاية المعالجة.

3 ــ تحديد الاختلاطات التي تحصل في العلاج الهرموني.

✓ **How to Follow up كيف تتم المتابعة:**

1 ــ مراقبة PSA (PSA Monitoring): يعتبر PSA علامة هامة جداً لمتابعة مرضى الداء النقائلي وله قيمة إنذارية في الاستجابة على العلاج.

- تنخفض قيمة PSA بعد العلاج الهرموني بعد (3_6) أشهر تقريباً "4".
- قيمة PSA البدئية قد تعكس فوعة السرطان مع العلم أن بعض الأورام السيئة التمايز لا تفرز PSA "1".
- القيمة التي يصل إليها PSA بعد (3_6) أشهر هي القيمة التي تعطي إنذار المرض وترقيه"4" .
- يحصل الترقي للمرض النقائلي (+M) بعد (12_18) شهر تقريباً من المعالجة.

2 ـ مراقبة Crea- Hb- Liver Function (كرياتينين _ خضاب الدم _ وظائف الكبد):

- Crea: قد تعطي دلالة على انسداد الطرق البولية الناتج عن تقدم المرض وانسداد الحالب وبالتالي محاولة إجراء Stent DJ أو نفرستومي.
- Hb (فقر الدم).
- وظائف الكبد: تجرى لمعرفة تقدم المرض والتأثيرات الجانبية للعلاج الهرموني.

3 ـ ALK.Ph وهي تشير إلى النقائل العظمية حيث تراقب في مرضى M+ للدلالة على فعالية العلاج الهرموني.

4 ـ Bon scan
US
Chest X-Ray

وهي غير ضرورية في حال المريض الغير عرضي"10"

✓ **When to Follow up متى يجب أن نراقب:**

ـ بعد المعالجة البدئية توصيات المراقبة بعد 3_6 أشهر.

ـ Stage Mo: إذا كانت المعالجة ناجحة + تحسن الأعراض + تحسن الحالة الفيزيولوجية للمريض وPSA 〈 4 نانوغرام/مل المتابعة تكون كل 6 أشهر.

ـ Stage M1: إذا كانت المعالجة ناجحة + تحسن الأعراض و PSA 〈 4 نانوغرام/مل المتابعة كل 3_6 أشهر.

ـ المرضى المعالجين بمضادات الأندروجين ربما يحتاجون إلى مراقبة جيدة لأن هؤلاء المرضى قد يستفيدون من سحب مضاد الأندروجين عند ترقي المرض.

ـ مرضى HR.PC: عندما يحصل الترقي أو المقاومة على العلاج الهرموني فإن المتابعة تكون لكل مريض على انفراد.

الدراسة العملية

1 ـ الهدف:

- معرفة فعالية العلاج الهرموني في تدبير مرضى سرطان البروستات المتقدم ومدى الاستجابة على هذا العلاج.
- معرفة الطرق والخطط العلاجية المثلى في العلاج الهرموني والمطبقة في مركز الطب النووي وذلك ضمن الإمكانيات المتوفرة في بلادنا.

2 ـ الطرق والمواد:

- تمت الدراسة في مركز الطب النووي بدمشق وذلك بالرجوع إلى أضابير المرضى في الأرشيف الخاص بمركز الأورام حيث تمت متابعة هؤلاء المرضى بشكل سريري ومخبري مباشرة عن طريق العيادة الاختصاصية في المركز.
- شملت الدراسة 78 مريض مصاب بسرطان بروستات تلقوا العلاج الهرموني وذلك خلال الفترة الواقعة بين عام 2004 ومنتصف العام2009.

3 ـ مراحل الدراسة:

1 ـ **المرحلة الأولى: تضمنت معلومات عن قبول المرضى وتصنيفهم بحسب:**

- العمر وبالتالي تحديد الفئة العمرية الأكثر إصابة بالمرض.
- الأعراض السريرية التي راجع بها المريض المشفى.
- نتائج الفحوصات المخبرية والشعاعية الروتينية.

2. المرحلة الثانية: تم تصنيف المرضى من حيث درجة المرض اعتماداً على:

- الفحوصات المخبرية النوعية (PSA).
- التحليل النسيجي (الخزعة ــ Gleasom).
- الاستقصاءات الشعاعية النوعية (Bone Scan- CT- Echo).
- تصنيف مرحلي للمرضى.

3. المرحلة الثالثة : الطرق والخطط العلاجية المستخدمة في مركز الطب النووي وذلك حسب الإمكانيات المتوفرة في بلادنا.

. المرحلة الرابعة:

- متابعة المرضى خلال الفترة المذكورة وذلك من خلال تغيرات PSA وتطورات الأعراض وبالتالي معرفة نتائج هذا العلاج.
- تحديد الاستجابة ــ البقيا ــ الوفيات.

4 ــ المناقشة.

5 ــ الخلاصة والتوصيات.

• **المرحلة الأولى:** شملت الدراسة 78 مريضاً بسرطان البروستات والذين تلقوا العلاج الهرموني مع العلم أن معظم هؤلاء المرضى تم تحويلهم من المشافي والمراكز الأخرى بالقطر وذلك بعد مرحلة التشخيص الأولي.

ــ توزعت أعمار المرضى كالتالي:

	40–50 سنة	51–60 سنة	61–70 سنة	〉70 سنة	المجموع
عدد المرضى	1	5	26	46	78
النسبة المئوية	%1.28	%6.41	%33.33	%58.97	%100

لوحظ أن الفئة العمرية الأكثر انتشاراً هنا كانت الأعمار فوق 70 سنة وغالباً هؤلاء المرضى يحولون للعلاج الهرموني لأن فترة الحياة الباقية المتوقعة (Life expectancy) تكون أقل من 5 سنوات.

ـ تقسيم الأعراض التي راجع بها المريض وقت التشخيص إلى أعراض انسدادية وتخريشية سفلية (UTI- LUTS) وأعراض خاصة بالسرطان المتقدم العرضي:

	المكتشف صدفة	**أعراض LUTS+UTI**	**أعراض السرطان المتقدم**	**المجموع**
عدد المرضى	4	51	23	78
النسبة المئوية	%5.12	% 65.38	%29.48	%100

ـــ وكانت أعراض (LUTS+ UTI) موزعة كالتالي:

الأعراض	عدد الحالات	النسبة المئوية للاعراض	النسبة المئوية الكلية
LUTS	26	%50.98	%33.33
LUTS+ UTI	10	%19.60	%12.82
LUTS + علاج دوائي	9	%17.64	%11.53
LUTS + جراحة أو TURP	6	%11.76	%7.69
عدد المرضى باعراض LUTS+UTI	51	%100	%65.38

لوحظ وجود (6) مرضى من ذووي الأعراض السفلية مجرى لهم تداخلات جراحية (استئصال بروستات بسيط ـــ TURP) وتبين بعدها بالتحليل النسيجي وجود Ca- P.

كان PSA قبل التداخل الجراحي ضمن الحدود الطبيعية المتناسبة مع العمر وكذلك المس الشرجي لم يبدي أي موجودات غير طبيعية.

4 مرضى كانت نسبة الاصابة السرطانية اقل من 5% من النسج المدروسة أي PT1a.

مريضين كانت نسبة الاصابة السرطانيۃ اكثر من 5% من النسج المدروسة أي PT1b .

ـ بينما كانت أعراض السرطان المتقدم موزعة كالتالي:

(مع العلم أن هناك تشارك في هذه الأعراض عند العديد من المرضى لكن أخذ العرض الأكثر وضوحاً عند المريض).

الأعراض	عدد الحالات	النسبة المئوية للأعرا ض	النسبة المئوية الكلية
بيلة دموية	1	%4.34	%1.28
شلل طرفين سفليين (عصبي)	1	%4.34	%1.28
وذمات بالطرفين السفلين	2	%8.69	%2.56
ألم عظمي	13	%56.52	%16.66
سوء حالة عامة	3	%13.04	%3.84
أسر بولي (LUTS شديدة)	3	%13.04	%3.84
عدد المرضى باعراض السرطان المتقدم	23	%100	%29.48

تبين وجود علاقة بين اعراض السرطان المتقدم وقيمة ال PSA حيث ان المرضى ال 23 لديهم قيم PSA اكبر من 100 نانوغرام/مل.

اعراض السرطان المتقدم

- كانت الآلام العظمية هي العرض الشائع لدى مرضى الداء المتقدم والتي تأكدت بإجراء (Bone Scan).

✓ 5 مرضى يعانون من آلام قطنية أي بنسبة 38.46% من الالام العظمية.

✓ 3 مرضى يعانون من آلام حوضية أي بنسبة 23.07%.

✓ مريض واحد يعاني من آلام رأسية (اصابة عظام القحف) أي بنسبة 7.69%.

✓ 4 مرضى كانوا يعانون من آلام معممة أي بنسبة 30.76%.

- حصل لدى مريض واحد بيلة دموية غزيرة وتبين بالتنظير وجود كتلة بالمثانة (المثلث المثاني) تم تجريفها وأظهرت النتائج النسيجية لها أدينوكاسينوما بالبروستات.

- حصل لدى مريضين من مرضى السرطان العرضي وذمات بالطرفين السفلين والصفن والقضيب ومن خلال الاستقصاءات (الطبقي المحوري _ المرنان) تبين وجود ضخامة عقد حرقفية كبيرة ناتجة عن سرطان البروستات ضاغطة على الاوعية الحرقفية الكبيرة.

- وكان لدى مريض واحد شلل سفلي عصبي + آلام ظهرية وتبين بعد ذلك وجود نقائل عظمية للفقرات + انضغاط بالنخاع الشوكي.

المرحلة الثانية:

<u>تم تصنيف المرضى بحسب درجة المرض وذلك اعتماداً على:</u>

1 ـ الفحوصات المخبرية النوعية:

حيث تم إجراء PSA قبل العلاج لكل المرضى وتوزعت المرضى حسب قيم PSA كالتالي.

	4 〉 PSA	**4 〈 PSA 〈10**	**20 〉 PSA 〉 10**	**20 〈 PSA**	**المجموع**
عدد المرضى	7	4	13	54	78
النسبة المئوية	%8.97	%5.12	%16.66	%69.23	%100

	100 〉 PSA〉 20	100 〈 PSA 〈150	200 〉 PSA 〉 150	200 〈 PSA	**المجموع**
عدد المرضى	31	18	3	2	54

لوحظ أن القسم الأعظم من المرضى المراجعين كان PSA لديهم 〈 20 نانوغرام/مل وكان متوسط قيمة PSA هي (41.13) نانوغرام/مل، وهذا يدل على أن أغلب المرضى هم من مرضى السرطان المتقدم.

2 ــ حسب (Gleason):

جدول يبين توزع المرضى بحسب درجة الغليسون:

GLEASON الدرجة		**عدد المرضى**		**النسبة المئوية**
جيد التمايز	2	**(7)**	0	%0
	3		2	%2.56
	4		5	%6.41
جيد الى متوسط التمايز	5	**(24)**	11	%14.10
	6		13	%16.66
متوسط الى سيئ التمايز	7	**(25)**	25	%32.05
سيئ التمايز	8	**(22)**	15	%19.23
	9		6	%7.69
	10		1	%1.28

GLEASON

كان التشريح المرضي لدى 77 مريض هو أدينوكارسينوما بينما كان لدى مريض واحد فقط Small cell. CA وأعتبر من الدرجة السيئة التمايز.

- ✓ المرضى الذين كان لديهم ورم جيد التمايز لم تكن هناك اعراض تشير الى وجود انتقالات بعيدة او تشير الى تقدم المرض.
- ✓ مريض واحد من هؤلاء تطور لديه الم حوضي بعد 13 شهر من المعالجة الهرمونية , رفض اجراء ومضان عظام مع العلم ان قيمة PSA بقيت ثابتة اقل من 4.
- ✓ جميع المرضى (جيد التمايز) كانوا يعالجون بمضاد اندروجيني كعلاج وحيد Monotherapy.

3 ـ نتائج الاستقصاءات الأخرى:

ـ Bone scan.

ـ CT- MRI.

ـ Echo.

في دراستنا كان معظم المرض المراجعين مجرى لهم ومضان عظام بالمرحلة البدئية للعلاج وبعض المرضى مجرى لهم طبقي محوري أو إيكو.

ـ وكان توزع المرضى بالنسبة لنتائج ومضان العظام كالتالي:

	لم يجرى	ومضان سلبي	ومضان إيجابي	المجموع
عدد المرضى	7	25	46	78
النسبة المئوية	%8.9	%32.05	%58.97	%100

- ✓ اجري الومضان لجميع المرضى الذين خضعوا للجراحة وعددهم سبعة ولمريضين رفضا الجراحة وكان الومضان سلبيا.
- ✓ ام يجرى الومضان لسبع مرضى (6 مرضى لا يوجد استطباب ومريض واحد رفض اجراء الومضان).

CT الطبقي المحوري:

- إن العديد من المرضى كان مجرى لهم CT خاصة المرضى الذين خضعوا للجراحة الجذرية قبل العلاج الهرموني وكانت نتائج CT معظمها طبيعية.
- كان لدى مريضين ضخامة بالعقد اللمفاوية الحوضية على CT وهما نفس المريضين الذين كان لديهما وذمات بالطرفين السفليين والصفن.
- مريض واحد أظهر CT وجود نقائل كبدية وكان هذا المريض من ذوي الحالة العامة السيئة وذلك بالإضافة لوجود النقائل العظمية ووجوعلامات الإنذار السيئة للمرض

ومن خلال هذه الاستقصاءات يمكن تقسيم المرضى كالتالي:

ــ تصنيف مرحلي للمرض:

المرحلة	عدد المرضى	النسبة المئوية
الموضع	13	% 16.66
النكس المخبري	7	% 8.97
المتقدم موضعيا + النقائلي	58	% 74.35
المجموع	78	% 100

التصنيف المرحلي

- إن أغلب مرضى الداء الموضع هم مرضى كبار السن الذين لديهم فترة حياة متوقعة اقل من 5 سنوات.

هناك أيضاً مريضان رفضا الجراحة الجذرية المستطبة وذلك للمحافظة على الوظيفة الجنسية، حيث تلقوا علاج هرموني بمضادات الأندروجين الصافية (Flutamide) فقط.

♦ توزع مرضى النكس المخبري (Biochemecal Failure) بعد الجراحة كالتالي:

STAGE	العدد	العمر	PSA قبل الجراحة	GLEASON قبل الجراحة	فترة النكس بعد الجراحة
T3b إصابة الحويصلان	2	63	21	7(4+3)	2 شهر
		65	17	6(3+3)	6 أشهر
N1	1	70	16	5(3+2)	7 أشهر
T3a خارج المحفظة	2	61	11	7(4+3)	4 أشهر
		62	23	6(3+3)	9 أشهر
T2a- b	1	71	4.8	5(3+2)	2.1 سنة
T3 〈	1	49	28	7(4+3)	5 أسابيع

لوحظ أن متوسط فترة النكس بعد الجراحة باستثناء مرضى المرحلة (T2) هو (4.87) شهر.

تم تحديد مرضى الداء المتقدم والنقائلي من خلال:

1 ــ النقائل العظمية أو النقائل العقدية أو النقائل البعيدة.

2 ــ ارتفاع PSA 〈 20 أو Gleason 〈 7.

	نقائل عظمية (+ Bone)	نقائل عقدية (CT)	نقائل بعيدة	PSA 〈 20	Gleason 〈7
عدد المرضى	46	2	1(كبدية)	54	47
النسبة المئوية	% 58.97	% 2.56	% 1.28	% 69.23	% 60.25

حيث أن هذه العلامات والأعراض تتشارك مع بعضها البعض لتعطي 58 مريض من ذوي المرحلة المتقدمة.

ـ المرحلة الثالثة:

تم الاعتماد في دراستنا على مجموعة من الطرق العلاجية الهرمونية والتي تحددت بحسب توفر الإمكانيات العلاجية في مركز الطب النووي.

بالإضافة للتعاون والتنسيق مع أطباء الأورام (oncology) لتقديم العلاج الكافي للمريض.

ـ أهم الطرق العلاجية المستخدمة في دراستنا:

1 ـ الحصر الاندروجيني الاعظمي(Maximal Androgen Blocked (MAB):

- استئصال الخصيتين تحت المحفظة + مضاد أندروجيني Flutamide 250 ملغ/3 مرات باليوم أو سيبروتيرون أسيتات (CPA) 50 ملغ/2 – 3 مرات باليوم.
- LHRHa + مضاد أندروجيني (Flutamide أو CPA).

2 ـ استخدام مضادات الأندروجين كعلاج وحيد (monotherapy).

3 ـ المشاركة بين العلاج الشعاعي والعلاج الهرموني.

ـ وكان توزع المرضى حسب طريقة العلاج كخط أولي كالتالي:

الطريقة	MAB استئصال خصيتين	MAB (LHRHa)	مضاد أندروجيني monotherapy	علاج شعاعي بالمشاركة
عدد المرضى	54	5	19	6
النسبة المئوية	%69.23	%6.40	%24.35	%7.69

♦ وتوزعت الطرق المستخدمة على المرضى لكل مرحلة كالتالي:

عدد المرضى	Locally Advanced + Metastatic	Biochemecal Fialur	Localized	
54	(%60.25) 47	(%1.28) 1	(%7.69) 6	MAB + (orch)
19	(%8.97) 7	(%6.41) 5	(%8.97) 7	Monotherapy
5	(%5.12) 4	(%1.28) 1	/	MAB + LHRHa
	58	7	13	المجموع
6	(%2.56) 2	(%5.12) 4	/	شعاعي + هرموني

يلاحظ أن مرضى العلاج المشترك الشعاعي + الهرموني كان أغلبهم مرضى النكس بعد الجراحة الجذرية.

- المرحلة الرابعة:

تضمنت متابعة المرضى المعالجين هرمونياً، حيث تراوحت فترة المتابعة من 6 أشهر حتى 3.5 سنة ووسطياً (24 شهر).

- **واعتمدت خطة المتابعة على:**

1 ــ مراقبة PSA بعد 6 أسابيع من العلاج البدئي ثم كل 3-6 أشهر وحسب مرحلة المرض.

2 ــ التطور السريري للمرض من خلال الأعراض (ألم عظمي ــ دنف ــ أعراض انسدادية ــ انسداد حالبي ــ سوء حالة عامة ــ فقر دم..... إلخ).

3 ــ مراقبة مخبرية وشعاعية:

ــ إجراء كرياتينين الدم Crea – HB خضاب الدم ــ وظائف الكبد.

ــ ومضان العظام Bone scan – Echo حيث كانت تجرى فقط في حال حدوث أعراض وعلامات خاصة لكل إجراء.

ــ ومن خلال مراقبة PSA بعد البدء بالعلاج لوحظ التالي:

- 45 مريض انخفض لديهم PSA لأقل من 4 نانو غرام/مل.
- 11 مريض انخفض لديهم PSA لأقل من 10 وأكثر من 4 نانو غرام/مل.
- 22 مريض لم ينخفض لديهم PSA إلا بمقادير قليلة وبقيت قيمة PSA على كل حال أعلى من 10 نانو غرام/مل.

	PSA 〈 4	PSA (10-4)	PSA 〈 10	المجموع
عدد المرضى	45	11	22	78
النسبة المئوية	%57.69	%14.10	% 28.20	%100

ــ ويمكن التعبير عن هذه الاستجابة بالمخطط التالي:

ـ وتوزعت هذه الاستجابة على مرضى كل مرحلة كالتالي:

	Localized	**النكس**	**المتقدم**	**المجموع**
4 〉PSA	13 (%16.66)	6 (%7.69)	26 (%33.33)	45
10-4= PSA	/	/	11 (%14.10)	11
10〈PSA	/	1 (%1.28)	21 (%26.92)	22
المجموع	13	7	58	

لوحظ أن الاستجابة لدى مرضى الداء المتوضع كانت كاملة نسبياً، كما أن مرضى النكس بعد الجراحة حصلوا على نتائج جيدة ما عدا مريض واحد لم يحصل لديه استجابة لأن PSA قبل الجراحة لديه كان اكبر من (100) وكانت الاستجابة جيدة لدى 44.82% من مرضى الداء المتقدم فقط أي 26 مريض من أصل 58 مريض لديهم سرطان متقدم.

- **وتوزعت الاستجابة على المرضى حسب طرق العلاج كالتالي:**

	4〉 PSA	**10-4 =PSA**	**10〈 PSA**	**المجموع**
MAB + Orch	27 (%34.61)	8 (%10.25)	19 (%24.35)	54
MONO مضاد أندروجيني	15 (%19.23)	2 (%2.56)	2 (%2.56)	19
MAB + LHRHa	3 (%3.84)	1 (%1.28)	1 (%1.28)	5
المجموع	45	11	22	
شعاعي + هرموني	4 (%5.12)	0 (%0)	2 (%2.56)	6

طرق العلاج ومدى الاستجابة

- حيث لوحظ أن الاستجابة على MAB كانت 27 مريض من أصل 54 أي بنسبة اكبر من 50% من المرضى الذين تلقوا علاج ← MAB.
- مع العلم أن هذه الطريقة استخدمت لمرضى السرطان المتقدم والذي بدوره حمل استجابة قليلة على العلاج الهرموني.
- كما لوحظ أن الاستجابة على (monotherapy) كانت 15 مريض من أصل 19 أي بنسبة 78.94% وذلك لأن هذه الطريقة كانت تستخدم للمرض الموضع والمرض

الناكس بعد الجراحة حيث لوحظ أن الاستجابة للعلاج الهرموني لهاتين المرحلتين كانت جيدة نسبياً.

ـ وبالمتابعة السريرية لهؤلاء المرضى وجد أن:

* 4 مرضى من الذين أصبح لديهم PSA 〈 4 نانوغرام/مل ترقى لديهم المرض خلال فترة المتابعة (سوء حالة عامة ــ آلام عظمية ــ نقائل جديدة ــ دنف ــ أعراض انسدادية........إلخ) أي 8.88 % من المرضى. بينما حصل تحسن ملحوظ لدى أغلب المرضى الباقين مع بقيا خالية من المرض لفترة متابعة 2.5 (سنة) وسطياً كانت (91.11%) أي لدى (41 مريض).

* كان التطور السريري نحو الترقي لدى 3 مرضى من مجموعة المرضى الذين أصبح لديهم PSA بين 4-10 بعد العلاج والبقيا الخالية من المرض (الترقي) أيضاً لفترة متابعة 2.5 سنة وسطياً كانت 90.90% (8مرضى).

* بينما لم تتحسن الأعراض بشكل ملحوظ لدى المرضى الذين لم ينخفض لديهم PSA بعد العلاج لأقل من 10 نانوغرام/مل ولوحظ أن 18 مريض من أصل 22 مريض زادت فوعة المرض وساءت الأعراض والحالة العامة، أي بنسبة بقيا خالية من المرض بالمتابعة 22.72%(5 مرضى).

ــ ويمكن أن نعبر عن ذلك بالجدول التالي:

PSA	عدد المرضى	المرضى الذين ترقى لديهم المرض	النسبة المئوية	مرضى البقيا الخالية من الترقي (2.5) سنة	النسبة المئوية
4〉 PSA	45 (%57.69)	4	%8.88	41	%91.11
10-4 = PSA	11 (%14.1)	3	%27.27	8	%72.72
10〈 PSA	22 (%28.20)	18	%81.8	5	%22.72

تدبير بعض الحالات المترقية:

* حصل لدى 25 مريض ترقي بالأعراض رغم العلاج الهرموني حيث تمت معالجتهم بشكل فرادي حسب العرض الأهم:

ـ حصل لدى 5 مرضى استقساء طرق كلوية + ارتفاع ارقام الكرياتينين وتم إجراء نفروستومي لهم

ـ حصل لدى 3 مرضى أعراض انسدادية سفلية شديدة وتم إجراء فتح طريق بالتجريف TURP.

ـ حصل لدى مريضين بيلة دموية ، ولوحظ بالتنظير ارتشاح السرطان لعنق ومثلث المثانة وتم استخدام العلاج الهرموني كخط ثاني بالإضافة للعلاج الشعاعي.

ـ تطور الألم العظمي لدى 15 مريض وتم استخدام العلاج الشعاعي المركز على مناطق الألم وكان جميع المرضى من ذوي المرحلة المتقدمة.

	ألم عظمي	**استسقاء علوي**	**انسداد سفلي**	**بيلة دموية**
عدد المرضى	15	5	3	2
النسبة المئوية	%19.23	%6.41	%3.84	%2.56

الطرق الأخرى في العلاج الهرموني كخط ثاني:

- 3 مرضى عولجوا بطريقة (Orch+ MAB) وحصل لديهم تعنيد على العلاج الهرموني بعد فترة:

($\frac{24+18+30}{3} = 24$ شهر) وسطياً

حيث تم إضافة مركبات LHRHa إلى العلاج وحصل تحسن نسبي مقبول.

- مريض واحد تلقى علاج بمضاد أندروجيني كعلاج بدئي وحصل لديه مقاومة على العلاج حيث تم إجراء استئصال الخصيتين وحصل تحسن سريري وبيولوجي.
- تم سحب الدواء الهرموني لدى 4 مرضى تلقوا علاج بمضادات الأندروجين وذلك بعد التعنيد على العلاج ادى الى هبوط قيم PSA وتحسن نسبي لدى 2 منهم فقط.
- إرسال العديد من المرضى إلى أطباء oncology لمتابعة العلاج الكيماوي أو الشعاعي.

- **عرض لحالات الوفاة**

عمر المريض (سنة)	مرحلة المرض	فترة الحياة مع العلاج (شهر)	سبب الوفاة
78	متقدم	14	معند (CA-P)
60	نكس (جراحة)	25	معند (CA-P)
65	متقدم	34	معند (CA-P)
73	موضع	36	سرطان هضمي
80	موضع	25	احتشاء عضلة قلبية
72	متقدم	28	معند (CA-P)

المناقشة Discussion:

* لوحظ أن أغلب المصابين بسرطان البروستات والمراجعين لمركز الطب النووي هم مرضى كبار السن (〉 65 سنة) حيث يتم علاجه بإحدى طرق العلاج الهرموني المتوفرة.

لكن يجب أن نضع بعين الاعتبار طريقة المراقبة الحذرة (W,W) لهؤلاء المرضى وخاصة لمن لديه معدل الحياة (Life expectancy) أقل من 5 سنوات ودرجة المرض منخفضة.

في دراستنا طريقة المراقبة الحذرة (W.W) اتخذت كطريقة في العلاج 0% بينما في دراسة اجراها البروفيسور P-A.Abrahamson في مستشفى Malmo, Sweden 2008 كانت النسبة تصل الى 11%.

* كانت الأعراض البولية السفلية هي الشائعة لدى أغلب المرضى (65.38%) وهذه النسبة تفوق النسب العالمية (حوالي 50%) ويمكن بإجراء التقيم الجيد لمرضى الأعراض السفلية وكبار العمر أن نكتشف المرض بمراحله المبكرة.

* كانت الآلام العظمية هي العرض الشائع لدى مرضى السرطان المتقدم العرضي (16.6% وهي قريبة من النسب العالمية 15%) وذلك أثناء المراجعة وكانت مهملة أحياناً من قبل المريض، لكن بالفحص السريري وإجراء ومضان عظام كان يتم تأكيد وجود النقائل العظمية المسببة لها.

* إن وسطي قيمة PSA كانت ضمن العينة هي 41.13 نانوغرام/مل وذلك باستثناء القيم الشاذة (〉 1000) وهذا يدل على أن أغلب المرضى المرسلين إلى المركز هم مرضى السرطان المتقدم، حيث يعتبر العلاج الهرموني الطريقة المعيارية لعلاج هذه المرحلة.

* لوحظ أن 60.25% من المرضى المراجعين لديهم درجة Gleason ≤ 7 وهذا يعتبر مؤشر خطورة على تقدم المرض حتى مع PSA 〈 10 أو نتائج الومضان و Ct

طبيعية وهذه النسبة ايضا تفوق دراسة اجريت في اليابان حيث لم تتعدى نسبة المرضى الذين لديهم Gleason ≤ 7 وتلقوا العلاج الهرموني ال 45%.

* كما لوحظ زيادة في إجراء ومضان العظام لمرضى العينة حيث يمكن الاستغناء عنه عند مريض السرطان المتقدم الغير عرضي.

* لدينا 7 مرضى نكس بعد الجراحة الجذرية وأغلب هؤلاء المرضى لديهم عوامل خطورة عالية للنكس بعد الجراحة، وكان متوسط فترة النكس 4.87 شهر لذلك نحتاج إلى تقيم أكبر لهؤلاء المرضى قبل الجراحة لوضع الخطط المثلى للعلاج.

* نسبة مرضى الداء المتقدم والنقائلي هي 74.35% في دراستنا وهي تفوق النسبة العالمية. في دراسة اجراها البروفيسور R.Benges (كولن – المانيا 2005) لم تتعدى النسبة ال 40% وهذا قد يعود إلى:

– التأخير في التشخيص.

ـ توجيه مرضى هذه المرحلة إلى هذا المركز بالتحديد، من جميع أنحاء القطر.

* تحددت طرق العلاج في دراستنا بحسب توفر الإمكانيات في هذا المركز لكن كانت طريقة MAB (استئصال الخصيتين + مضاد أندروجيني) هي الشائعة لدينا حيث بلغت نسبة المرضى المعالجين بهذه الطريقة ولكل المراحل 69.23% بينما في دراسة اجراها Dr. A.Alcaraz (برشلونة – اسبانيا 2007) كانت النسبة حوالي ال 50%.

MAB (LHRHa + مضادات اندروجينية) في دراستنا كانت حوالي 6.4% بينما في دراسة اجراها Dr. A.Alcaraz (برشلونة – اسبانيا 2007) كانت النسبة حوالي ال 18%.

* طريقة العلاج بمضادات الأندروجين كـ (Monotherapy) استخدمت عند مرضى منتخبين من حيث مرحلة المرض ورغبة المريض بالمحافظة على الوظائف الجنسية (24.35%) بينما في الدراسة السويدية 2008 لم تتعدى ال 11%.

حيث تم استخدام نوعين من مضادات الأندروجين لدينا.

ــ Flutamide (250 ملغ/3 مرات يومياً) Eumide.

ــ CPA (50 ملغ/مرتين ــ 3 مرات يومياً) Androcur.

وكان يستخدم أحياناً النوعين عند نفس المريض وذلك بحسب توفر أحدهما.

* العلاج المشترك (الشعاعي + الهرموني) استخدم لدى 6 مرضى أغلبهم مرضى النكس بعد الجراحة، وأكدت الدراسات العالمية على أهمية هذه الطريقة بالمقارنة مع العلاج الشعاعي لوحده.

* استخدم العلاج الباكر الهرموني عند مرضى النكس بعد الجراحة الجذرية (Adjuvant) لما له من أهمية في تحسين البقيا مقارنة مع التأخير بالعلاج.

* مرضى الداء المتقدم النقائلي (نقائل عظمية) والذين لديهم أعراض انضغاط النخاع الشوكي نلجأ مباشرة إلى العلاج بالحصر الاندروجيني الاعظمي MAB وقد نحتاج إلى علاج شعاعي موضع على النقائل أيضاً.

* تم البدء بطريقة العلاج المتقطع عند بعض المرضى المنتخبين لكن لا يوجد فترة كافية للمتابعة.

*** أهم التأثيرات الجانبية التي صادفناها بدراستنا كانت:**

ــ ↓ الليبيدو (الشهوة الجنسية).

ــ العنانة (ED).

لوحظت عند 64 مريض أي بنسبة 82.05% من المرضى وهذا قد يعود إلى استخدام طريقة MAB عند أغلب المرضى بالإضافة للعوامل الأخرى من (كبر العمر ــ الحالة العامة ــ الأمراض المرافقة الأخرى). النسبة العالمية اقل من ذلك حوالي 65%

ــ الهبات الساخنة لوحظت عند 21 مريض أي بنسبة 26.92% وتكون غالباً خفيفة الدرجة مع العلم أن النسبة العالمية لحدوثها 50_80% وقد يعود ذلك إلى أن أغلب

مرضانا استخدموا CPA كمضاد أندروجيني والذي بدوره ينقص الهبات الحارة بنسبة (80%) بالإضافة إلى إهمال هذه الشكوى من قبل المريض أحياناً.

ــ التثدي: شوهد عند 23 مريض يترافق غالباً مع احتقان وألم بالثديين وكانت النسبة 29.48% والنسبة العالمية كانت 50% مع مضادات الأندروجين.

* وسطي فترة المتابعة مع العلاج كانت 24 شهر تقريباً.

وكانت خطة المتابعة هي مراقبة PSA أثناء العلاج ولوحظ إجراء هذه المراقبة بشكل زائد عند مرضانا لذلك يمكن أن نجري PSA بعد 6 أسابيع من بدء العلاج ثم كل 3_6 أشهر حسب مرحلة المرض.

ــ M_0: كل 6 أشهر
ــ M_1: كل 3_6 أشهر

في حال التحسن السريري وانخفاض PSA على العلاج

* الاستجابة على العلاج الهرموني من خلال مراقبة PSA والأعراض كانت كاملة لمرضى الداء المتوضع بينما كانت الاستجابة جيدة لدى 44.82% من مرضى الداء المتقدم (26 مريض من أصل 58 مريض لديهم سرطان متقدم).

* حصلت الاستجابة الجيدة عند 27 مريض من أصل 54 مريض عولجوا بالحصر الاندروجيني الاعظمي أي بنسبة 50.84% من مرضى المعالجين بـــ MAB بالمقارنة مع 15 مريض من أصل 19 مريض عولجوا بمضادات الاندروجين أي بنسبة 78.94% من مرضى (Monotherapy) وهذا يعود إلى أن طريقة MAB كانت تستخدم لمرضى الداء المتقدم بشكل أساسي، بينما طريقة Mono استخدمت بشكل أكبر لدى مرضى الداء المتوضع أو الناكس بعد الجراحة (أي المنخفض الدرجة).

* حصل تحسن بالأعراض البولية السفلية عند 56 مريضا أي بنسبة 71.79% وذلك بغض النظر عن مرحلة المرض وذلك بعد بدء العلاج بفترة وسطية 3 أشهر وهذا يتوافق مع النسب العالمية.

* أعراض السرطان النقائلي تحسنت بشكل ملحوظ عند المرضى الذين أبدو استجابة مخبرية على العلاج.

* حصل ترقي السرطان عند 25 مريض أي بنسبة 32.05% وأغلب المرضى هم مرضى داء متقدم (18 مريض) لم يحصل لديهم استجابة على العلاج أو حصل استجابة بسيطة نسبياً.

* استخدمت طرق عديدة لمرضى السرطان المعند على العلاج الهرموني وكانت توضع لكل مريض على حدى.

* تم استخدام طريقة سحب مضادات الأندروجين لدى مجموعة من المرضى المعندين على العلاج الهرموني لكن لا يوجد فترة كافية للمتابعة.



الخلاصة والتوصيات:

- يعتبر العلاج الهرموني علاج ملطف وليس شاف وهو يطبق بشكل شائع على مرضى الداء المتقدم, لكن يمكن استخدام هذا العلاج عند مرضى الدرجة المنخفضة كعلاج فعال ايضا.
- اهداف العلاج الهرموني هو تاخير النكس وتاخير تطور الاختلاطات (الانسداد البولي السفلي _الانضغاط النخاعي _ الكسور المرضية _ انسداد الحالبين....) وتحسين البقيا الخالية من المرضى.
- يجب ان نختار العلاج المناسب لكل مريض وذلك من خلال الحالة العامة والعمر وفترة الحياة الباقية المتوقعة.
- بمكن استخدام طريقة المراقبة الحذرة (W.W) عند مرضى الداء المنخفض الدرجة ولديهم فترة توقع للحياة اقل من 5 سنوات.
- حديثا بتم استخدام مضادات الاندروجبن كعلاج وحيد (Monoth) والذي بدوره ادى الى تحسن في طبيعة حياة المريض.
- نوصي باستخدام طريقة العلاج المتقطع الهرموني لانه يحسن طبيعة الحياة للمريض ويقلل التاثيرات الجانبية للعلاج ويؤخر المقاومة على العلاج الهرموني وذلك عند مرضى منتخبين.
- نوصي باستخدام العلاج الهرموني الباكر لمرضى الداء النقائلي لانه بحسن البقيا الخالية من الغزو ويؤخر حدوث الاختلاطات.
- كما نوصي باستخدام العلاج الهرموني المبكر ايضا لمرضى الداء غير النقائلي لانه يحسن البقيا ويمنع جدوث الاختلاطات.
- ان استخدام وسائل الكشف المبكر لسرطان البروستات يؤدي الى نقص في وقوع الداء المتقدم والداء النقائلي.

REFERENCES

1- Campbell T. Blasko J. Crawford ED, Formen J, Hanks G, Koban D, Clinical staging of prostate cancer: reproducibility and clarification of issue. Int J Cancer 2007:2006:2005.

2- Fowler J, et al Hormone therapy for prostate cancer . J Urology 2008(3).

3- Hormone therapy for prostate cancer information UPMC Cancer centers 22 sep 2009

4- Current Therapy standard in prostate cancer, place of hormone therapy practive versus EAU Guidelines –Paris France 2009.

5- Importance of optimal control of testosterone in prostate cancer Barcelon –spain 2005,

is there a palace for anti androgen therapy in prostate cancer – malmo ,Sweden 2005.

6- Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of he randomized trails. Prostate Cancer Trialists Collaborative Group. Lancet 2008:355(9214):1491-8.

7- Stum SB, Scholz MC, McDermed JE. Intermittent androgen deprivation in prostate cancer patients: factors predictive of prolonged time off therapy, oncologist 2007:5(1):45-52.

8- Scher H. Steinneek G. Kelly WK. Hormone-refractory (D3) prostate cancer: refining the concept Urology 2009;46:142-8.

9- The current state of hormonal therapy for prostate cancer by BA hellesterstedt 2002

10- Prostate cancer: overview- Alan-J. Wein. MD. PHD (hon) Penselvenia-2005.

11- How should we choose between LHRH against formelations?

Nijimegen the Netherland -2004.

12- Testosteron Deficiency Syndrom related to ageing (TSD) Pierre Bondil – first Syrian – French joint meeting – Tartous – April 2009.

13- Prostate cancer resistant to hormonal therapy – What is the best alternative in 2009?

Monpillier – 16 April 2009.

14- Hormonal refrectory prostate cancer (HRPC) – Chemotherapy – Al Bayroni University Hospital – Damas Syria 2009.

15- Standard monitoring of prostate cancer patients after hormone therapy – Brussels Belgium – 2005.